

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 avril 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/031160 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 233/86

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002904

(22) Date de dépôt international : 3 octobre 2003 (03.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12368	4 octobre 2002 (04.10.2002)	FR
02/12369	4 octobre 2002 (04.10.2002)	FR
02/12370	4 octobre 2002 (04.10.2002)	FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LAB-ORATOIRES FOURNIER S.A.** [FR/FR]; 42, rue de Longvic, F-21300 Chenove (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BINET, Jean** [FR/FR]; 13, rue du Faubourg St. Nicolas, F-21121 Fontaine les Dijon (FR). **BOUBIA, Benaïssa** [FR/FR]; 5, rue aux Grands Jours, F-21850 Saint Apollinaire (FR). **CHAPUT, Evelyne** [FR/FR]; 72, rue des Moulins, F-21000 Dijon (FR). **EDGAR, Alan** [US/FR]; 1, rue Virolot, F-21490 Saint Julien (FR). **OU, Khan** [FR/FR]; 25, rue de Messigny, F-21121 Hauteville les Dijon (FR). **RATEL, Philippe** [FR/FR]; 27, rue des Marronniers, F-21121 Ahuy (FR). **SAMRETH, Soth** [FR/FR]; 33, rue

de Dijon, F-21121 Daix (FR). **THOMAS, Didier** [FR/FR]; 22, impasse du Vert-Village, F-21850 Saint Apollinaire (FR).

(74) Mandataires : **GILLARD, Marie-Louise** etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

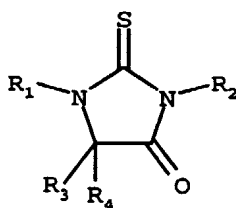
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: 2-THIOHYDANTOINE DERIVATIVE COMPOUNDS AND USE THEREOF IN THERAPEUTICS

(54) Titre : COMPOSES DERIVES DE LA 2-THIOHYDANTOÏNE ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 2-thiohydantoin compounds selected from (a) compounds having general formula (I), wherein one of the radicals R₁ or R₂ comprises in the structure thereof two aromatic rings or represents the dibenzofuranyl group, R₃ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₄ alkyl group, a C₁-C₄ alkoxy group, a hydroxy group, a phenyl group or a benzyl group, and R₄ represents a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁-C₄ alkyl group, (b) the addition salts of formula (I) compounds with a non-toxic acid, such as the pharmaceutically-acceptable salts thereof. The invention also relates to the method of preparing the inventive compounds, pharmaceutical compositions containing same and the use thereof as a pharmacologically-active substance, for example, in the treatment of diabetes, diseases caused by hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, dyslipemia or obesity.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de la 2-thiohydantoïne choisis parmi les composés de formule générale (I): dans laquelle notamment l'un des radicaux R₁ ou R₂ comprend dans la structure deux noyaux aromatiques ou représente le groupe dibenzofuranyle, R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle, R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, et leurs sels d'addition avec un acide non toxique, notamment les sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne également leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant, et leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active, notamment dans le cas du traitement du diabète, des maladies dues à une hyperglycémie, des hypertriglycéridémies, des dyslipidémies ou de l'obésité.

WO 2004/031160 A2

COMPOSES DERIVES DE LA 2-THIOHYDANTOÏNE ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de la 2-thiohydantoïne (ou 2-thioxo-imidazolidin-4-one), leur procédé de fabrication et leur utilisation en tant que principes actifs pour la préparation de médicaments destinés
5 notamment au traitement du diabète.

Art antérieur

La chimie des composés de type thiohydantoïne est connue depuis de nombreuses années. Certains dérivés de cet hétérocycle ont été utilisés dans le domaine de la photographie, comme décrit par exemple dans US 2 551 134 ou
10 JP 81 111 847, ou dans le domaine des pesticides, essentiellement des herbicides ou des fongicides, comme décrit par exemple dans US 3 798 233, US 4 473 393 ou dans les publications Indian J. Chem., 1982, Vol 21B, p. 162-164, J. Indian Chem. Soc., 1981, Vol 58 (10), p. 994-995, Chem. Abst. 67, 82381v et Indian J. Chem., 1979, vol. 18B, p 257-261. Plus récemment, des composés comprenant le cycle
15 thiohydantoïne ont été préparés dans le but d'obtenir des produits actifs en thérapeutique : par exemple, US 3 923 994 décrit l'utilisation de 3-aryl-2-thiohydantoïnes pour leur activité antiarthritique ; US 3 984 430 propose de nouvelles thiohydantoïnes pour traiter les ulcères ; Indian J. Chem., 1978, Vol 16B, p. 71-72 décrit des coumaryl-thiohydantoïnes actives contre la tuberculose ;
20 US 4 312 881 revendique des acides et des esters comprenant le cycle 2-thiohydantoïne et présentant une activité de type prostaglandine ; Chem. Pharm. Bull, 1982, Vol. 30, n° 9, p. 3244-3254 décrit l'inhibition des aldose-réductases par des composés de type 1-(phénylsulfonyl)-2-thiohydantoïne ; Il Farmaco, Ed. Scientifico, 1983, Vol. 38, n° 6, p. 383-390 propose des 3-dialkylaminopropyl-2-
25 thiohydantoïnes en tant qu'agents antiarythmiques ; WO 96/04248 décrit des dérivés de type amide ou sulfonamide de la 2-thiohydantoïne antagonistes de l'angiotensine II ; WO 97/19932 revendique l'utilisation de dérivés de la 2-thiohydantoïne pour augmenter les taux de HDL ; WO 98/33776 cite une « banque » de composés obtenus par chimie combinatoire et testés pour leurs propriétés antimicrobienne ou
30 antalgique ; WO 93/18057 et EP 584 694 décrivent des acides ou des esters comprenant un cycle 2-thiohydantoïne et inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ;

EP 580 459 et WO 97/00071 proposent des N-phényl-thiohydantoïnes possédant une activité anti-androgène.

D'autres publications, telles que par exemple J. Prakt. Chem., Vol 333(2), p. 261-266 ; Indian J. Chem., 1974, vol. 12, n° 6, p. 577-579 ; Chem. Abstr 68, (1968) 87240d et Organic Magn. Resonance, vol. 19 (1), p. 27-30 citent des préparations de composés comprenant le cycle 2-thiohydantoïne sans indiquer l'utilité industrielle.

La publication J. Pharm. Sc., Vol. 70, n° 8, p. 952-956 cite des dérivés cycliques de la sulfonylthiourée, parmi lesquels la thiourée peut être représentée par un cycle thiohydantoïne, lesdits dérivés présentant une activité antidiabétique à la dose d'environ 100 mg/kg.

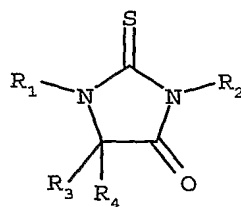
Objet de l'invention

La présente invention concerne des composés nouveaux comprenant dans leur structure l'hétérocycle 2-thiohydantoïne (ou 2-thioxo-imidazolidin-4-one) ainsi que leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète, des maladies dues à une hyperglycémie, des hypertriglycéridémies, des dyslipidémies ou de l'obésité.

Description

Selon l'invention, on propose des composés nouveaux comportant le cycle 2-thioxo-imidazolin-4-one (ou 2-thiohydantoïne) choisis parmi :

a) les composés de formule

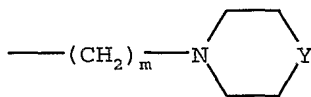


(I)

dans laquelle

- R₁ ou R₂ représentent chacun indépendamment
 - un groupe alkyle en C₁-C₅ linéaire, ramifié ou cyclique,
 - un groupe alcényle en C₃-C₄,
 - un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃ ou l'un de ses groupes précurseurs,
 - un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,

- un groupe $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$,
- un groupe N,N-dialkylaminoalkyl,
- un groupe



dans lequel m représente 2 ou 3, et

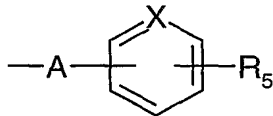
5

Y représente O ou N-CH₃,

- un groupe dibenzofuranyle,
- un groupe $(\text{CH}_2)_p\text{-Ar}$, dans lequel
p représente 0 ou 1, et

10

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, SCH₃, acide carboxylique libre ou esterifié, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou



15

dans lequel

A représente O, S, CH₂, OCH₂ ou CH₂O,

X représente CH ou N et,

R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₃, un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide ou un groupe carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄)carbonyle,

20

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle, ou un groupe benzyle;

25

- R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

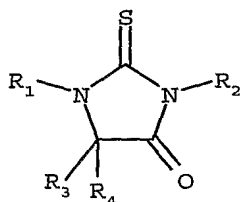
avec la condition que l'un au moins des substituants R_1 et R_2 comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, le groupe dibenzofuranyle, et

- b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique
5 lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

Dans la présente description, le groupe dibenzofuranyle est considéré comme comprenant deux noyaux aromatiques.

Une famille de composés préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) :

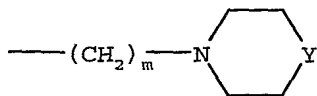
10



(I)

dans laquelle

- R_1 et R_2 , indépendamment l'un de l'autre représentent
 - un groupe alkyle en C_1-C_5 ,
 - 15 - un groupe alcényle en C_3-C_4 ,
 - un groupe hydroxyalkyle en C_2-C_3 ,
 - un groupe alcoxyalkyle en C_3-C_5 ,
 - un groupe $CH_2-COOCH_3$,
 - un groupe N,N-dialkylaminoalkyle,
 - 20 - un groupe

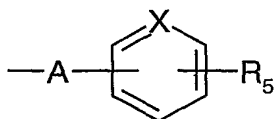


dans lequel m représente 2 ou 3, et

Y représente O ou N-CH₃,

- un groupe dibenzofuranyle,
- un groupe $(CH_2)_p$ -Ar, dans lequel
 - 25 - p représente 0 ou 1, et
 - Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les

halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe



5 dans lequel

- A représente O ou S,

- X représente CH ou N et,

- R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié

10 par un aminoacide,

• R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,

• R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en

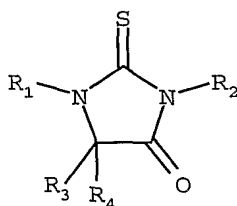
15 C₁-C₄,

avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, ou représente le groupe dibenzofuranyle ;

et les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque

20 lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

25 • R₁ représente

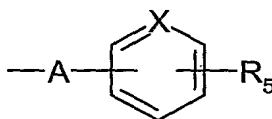
- un groupe alcényle en C₃-C₄,

- un groupe dibenzofuranyle,

- un groupe (CH₂)_n-Ar dans lequel

n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisis parmi : les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, alcoxyalkyle en C₃-C₄, ou le groupe



5

dans lequel

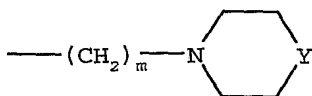
A représente O ou S,

X représente C ou N et,

10 R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,

• R₂ représente

- un groupe alkyle en C₁-C₅,
- un groupe alcényle en C₃-C₄,
- 15 - un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃,
- un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
- un groupe CH₂-COOCH₃,
- un groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino(C₁-C₃)alkyl,
- un groupe



20

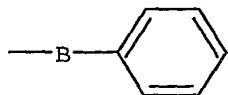
dans lequel m représente 2 ou 3, et

Y représente O ou N-CH₃,

- un groupe (CH₂)_p-Ar, dans lequel

p représente 0 ou 1, et

25 Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe



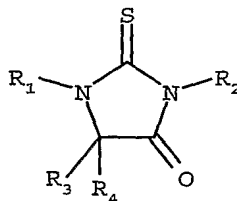
dans lequel

B représente O ou S ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle ou que R₁ représente le groupe dibenzofuranyle.

Une autre famille de composés préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) :



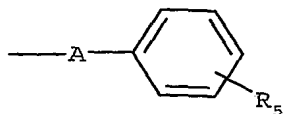
(I)

dans laquelle :

- R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre, représentent
 - un groupe alkyle en C₁-C₅,
 - un groupe alcényle en C₃-C₄,
 - un groupe -(CH₂)_n-Ar dans lequel

n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄)carbonyle, ou



dans lequel

A représente CH_2O ou OCH_2 , et,

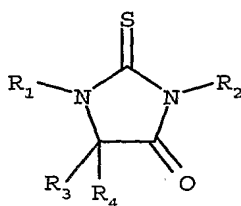
R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, un groupe alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_3$, ou un groupe carboxyle ou alcoxy($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonyle,

- 5 • R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$,

avec la condition que l'un au moins des substituants R_1 et R_2 comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques.

Parmi ces composés on préfère tout particulièrement les composés de formule

10 (I) :



(I)

dans laquelle :

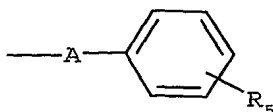
- R_1 représente

- un groupe alcényle en $\text{C}_3\text{-C}_4$,

- 15 - un groupe $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ dans lequel
 n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, nitro, alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_3$, carboxyle ou alcoxy($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonyle, ou

20



dans lequel

A représente CH_2O ou OCH_2 , et,

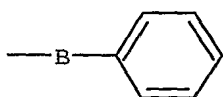
R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, un groupe alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_3$, ou un groupe carboxyle ou alcoxy($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonyle,

25

- R_2 représente

- un groupe alkyle en C₁-C₅,
- un groupe alcényle en C₃-C₄,
- un groupe -Ar, dans lequel

5 Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄)carbonyle, ou



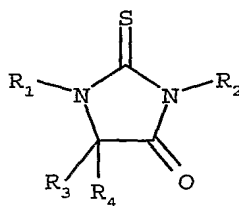
dans lequel

10 B représente CH₂O, ou OCH₂;

- R₃ et R₄ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques.

15 Une autre famille de composés préférés selon l'invention sont les composés de formule I :

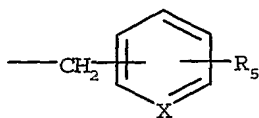


(I)

dans laquelle :

- R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre, représentent
- 20
- un groupe alkyle en C₁-C₅,
 - un groupe alcényle en C₃-C₄,
 - un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃, ou l'un de ses précurseurs, tels que le groupe (tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy(C₂-C₃)alkyle,
 - un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
- 25
- un groupe (CH₂)_p-Ar, dans lequel
- p représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en C₁-C₃, carboxyl, alcoxy(C₁-C₄)carbonyl, méthylthio, méthylènedioxy ou



5

dans lequel

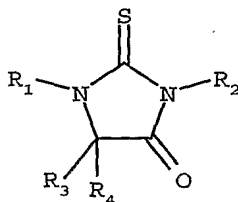
X représente CH ou N,

R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy,

- 10 • R₃ et R₄ représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle.

- 15 Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

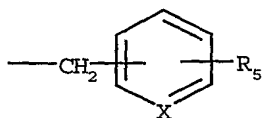
- R₁ représente

- un groupe alcényle en C₃-C₄,

- 20 - un groupe (CH₂)_n-Ar dans lequel

n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₃, nitro, ou le groupe



dans lequel

X représente CH ou N,

R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy,

• R₂ représente

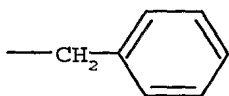
- un groupe alkyle en C₁-C₅,
- un groupe alcényle en C₃-C₄,
- un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃, ou l'un de ses précurseurs, tels que le groupe

(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy(C₂-C₃)alkyle,

- un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
- un groupe (CH₂)_p-Ar, dans lequel

p représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en C₁-C₃, carboxyl, alcoxy(C₁-C₄)carbonyl, méthylthio, méthylènedioxy ou



• R₃ et R₄ représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle.

Des composés particulièrement préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) dans laquelle l'un des radicaux R₁ ou R₂ représente le groupe phénoxyphényle, phénylthiophényle, (phénylméthoxy)phényle ou (phénylméthyl)phényle, les radicaux R₃ et R₄ et l'autre radical R₁ ou R₂ sont tels que définis précédemment.

On préfère aussi les composé de formule (I) dans lesquels R₃ représente un groupe méthyle et R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

L'invention comprend également, lorsque les substituants R₃ et R₄ sont différents, les composés de configuration R, les composés de configuration S et leurs
5 mélanges.

L'invention comprend également les sels des composés de formule (I) lorsque ceux-ci comprennent dans leur structure une fonction salifiable basique, telle que par exemple une fonction amine, un groupe pyridine ou un groupe morpholine. Ces sels peuvent être obtenus avec des acides minéraux ou organiques non toxiques et
10 acceptables en thérapeutique, notamment les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, méthanesulfonique, citrique, maléïque, fumarique, oxalique et trifluoroacétique.

L'invention concerne également les composés de formule (I) pour leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active.

En particulier, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un composé selon la formule (I) ci-dessus en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique, notamment pour lutter contre les maladies dues à une hyperglycémie, le diabète, les hypertriglycéridémies, les
15 dyslipidémies ou l'obésité.

20 Description détaillée

Dans la formule (I) représentant les composés selon l'invention, on entend par groupe alkyle en C₁-C₄ une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, ou bien encore cyclique. Des exemples de groupes alkyle en C₁-C₄ comprennent les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, 1-
25 méthyléthyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle et 1,1-diméthyléthyle. Par groupe alkyle en C₁-C₅, on entend, une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, ou bien encore cyclique. Des exemples de groupes alkyles en C₁-C₅ comprennent les groupes précédemment cités ainsi que les groupes pentyle, isopentyle et cyclopentyle. Lorsqu'un groupe phényle est substitué, le
30 substituant peut se trouver en position ortho, méta ou para, la position para étant préférée. Par groupe alcoxy en C₁-C₃ linéaire ou ramifié, on entend les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy et 1-méthyléthoxy.

Par atome d'halogène, on comprend les atomes de fluor, chlore, brome et iode, les atomes de fluor et de chlore étant préférés.

Par groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino, on désigne notamment les groupes diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino et diisopropylamino.

5 Par groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino(C₁-C₃)alkyl, on désigne notamment les groupes diméthylaminoéthyle, diéthylaminoéthyle, et diméthylaminopropyle.

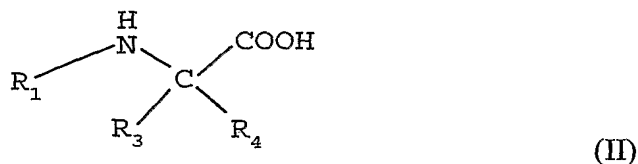
Par groupe alcényle en C₃-C₄, on entend une chaîne hydrocarbonée comprenant 3 ou 4 atomes de carbone comprenant dans sa structure une liaison éthylénique entre 2 carbones.

10 Par groupe alcoxyalkyle en en C₃-C₄, on entend une chaîne hydrocarbonée ayant 3 ou 4 atomes de carbone interrompu par un atome d'oxygène, notamment les groupes méthoxyéthyle et éthoxyéthyle.

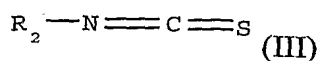
Par groupe précurseur d'un groupe hydroxyalkyle, on entend un groupe capable de générer facilement le groupe hydroxyalkyle soit par le moyen d'une
15 réaction chimique classique (hydrolyse par exemple) ou d'une réaction biologique (hydrolyse enzymatique par exemple). Un exemple d'un tel groupe précurseur est un groupe hydroxyalkyle protégé par un groupe tétrahydro-2H-pyran-2-yle, qui peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire au dérivé hydroxylé correspondant.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon un premier procédé
20 général A comprenant les étapes consistant à :

1) faire réagir un acide de formule

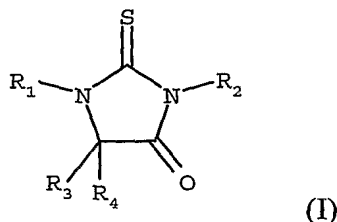


dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment pour les composés de formule (I),
R₃ représente H, alkyle en C₁-C₄, phényle ou benzyle et R₄ représente H ou alkyle,
25 avec un isothiocyanate de formule



dans laquelle R₂ représente un groupe tel que défini précédemment pour les composés de formule (I), dans un solvant tel que par exemple l'éthanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant, en

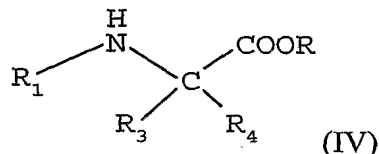
présence d'une base aprotique telle que par exemple la triéthylamine et pendant 1 à 20 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



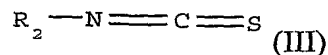
5 dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ conservent la même signification que dans les produits de départ ;

b) si nécessaire, lorsque le composé de formule (I) obtenu ci-dessus comporte une fonction salifiable basique, telle que par exemple une amine, faire réagir ledit composé avec un acide minéral ou organique, dans un solvant anhydre, pour obtenir le sel du composé de formule (I).

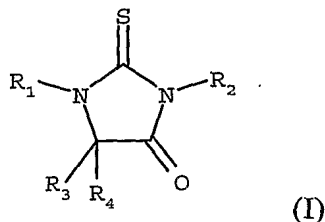
10 Selon une variante de ce procédé, on peut utiliser, à la place de l'acide de formule (II), un ester de formule (IV)



15 dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont tels que définis dans le procédé A et R représente un groupe alkyle en C₁-C₄, préférentiellement un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle, que l'on fait réagir avec un isothiocyanate de formule (III),



la réaction étant alors conduite dans un solvant, tel que le toluène ou le xylène, en présence d'un acide faible organique, tel que l'acide acétique, à une température comprise entre 80 °C et la température d'ébullition du solvant, pendant 0,5 à 5 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent la même signification que dans les composés de départ. Ce procédé sera dénommé ci-après procédé E.

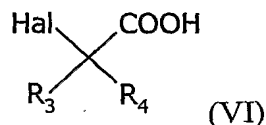
Les composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un atome d'halogène, notamment l'atome de fluor peuvent être obtenus à partir de composés de formule (I) dans lesquels R_3 est un atome d'hydrogène par action successive d'un agent halogénant, tel que le N-bromosuccinimide, de l'eau (qui permet d'obtenir le composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe hydroxy) puis d'un agent halogénant, tel que le N,N-diéthylamino-trifluorure de soufre qui conduit au composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un atome de fluor.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 représente un groupe alcoxy en C_1 - C_4 peuvent être obtenus à partir des composés de formule (I) dans lesquels R_3 est un atome d'hydrogène, par action d'un agent halogénant, tel que le N-bromo succinimide, puis action d'un alcool aliphatique en C_1 - C_4 .

Les composés de formule (II) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule (V) :



dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, avec un acide halogéné de formule (VI)



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, de préférence en l'absence de solvant, en présence d'une base faible

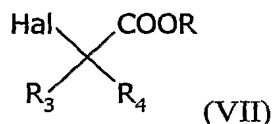
comme par exemple le bicarbonate de sodium et à une température comprise entre 60 et 150 °C, pendant 0,5 à 10 heures.

De préférence, on utilise un acide α -bromé.

Les composés de formule (IV) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule (V) :



dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, avec un ester halogéné de formule (VII)



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment et R représente un groupe alkyle, notamment méthyle ou éthyle, de préférence en l'absence de solvant, en présence d'une base faible comme par exemple le bicarbonate de sodium ou une amine tertiaire, et à une température comprise entre 60 et 150 °C, pendant 0,5 à 10 heures.

De préférence, on utilise un ester α -bromé.

Les composés de formule (III) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule R_2-NH_2 avec le thiophosgène en présence d'une amine tertiaire ou avec le 1,1'-thiocarbonyldiimidazole.

Les exemples suivants de préparation de composés selon la formule (I) permettront de mieux comprendre l'invention.

Dans ces exemples, on désigne par « préparation » les exemples décrivant la synthèse de composés intermédiaires et par « exemples » ceux décrivant la synthèse de composés de formule (I) selon l'invention. Les points de fusion sont mesurés au banc Kofler et les valeurs spectrales de Résonance Magnétique Nucléaire sont

caractérisées par le déplacement chimique calculé par rapport au TMS, par le nombre de protons associés au signal et par la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet). La fréquence de travail et le solvant utilisé sont indiqués pour chaque composé.

- 5 Si les composés comprennent un carbone asymétrique, l'absence d'indication particulière signifie que le composé est sous sa forme racémique, et la présence du signe de chiralité (R ou S) signifie que le composé est sous sa forme chirale.

PREPARATION I

10 N-(4-phénoxyphényl)alanine

On mélange intimement par broyage dans un mortier 203,7 g (1,1 mole) de 4-(phénoxy)aniline et 323 g (3,84 moles) de bicarbonate de sodium. Le mélange est ensuite placé dans un réacteur de 2l, équipé d'une agitation robuste, et on ajoute 306 ml (3,3 moles) d'acide 2-bromopropanoïque. Le mélange est chauffé sous
15 agitation à 90°C pendant 1 heure, puis refroidi et versé sur 2l d'eau froide. Le milieu d'hydrolyse est ensuite acidifié lentement jusqu'à pH 4 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'eau plusieurs fois sur le filtre puis séché à l'étuve à vide.

On obtient ainsi 178,5 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc
20 (rendement = 63 %).

F = 160°C

PREPARATION II

1-(isothiocyanato)-4-(phénylthio)benzène

On prépare une solution de 10 g (50 mmole) de 4-(phénylthio)aniline dans 40
25 ml de diméthylformamide et on ajoute, à 0°C et sous agitation, une solution de 10,8 g (55 mmole) de 1,1'-thiocarbonyldiimidazole dans 35 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 h à 5 °C, puis versé sur de l'eau glacée. Le mélange obtenu est extrait deux fois par 180 ml de dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de
30 sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie en éluant par du cyclohexane. On obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 96 %).

PREPARATION III

N-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ la 4-(4-fluorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire (rendement = 88 %).

PREPARATION IV

N-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ le 4-(4-aminophénoxy)phénol, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 75 %).

F = 188 °C

PREPARATION V

N-[4-(phénylthio)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ la 4-(phénylthio)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune clair (rendement = 81 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 7,24 (m, 4H) ; 7,11 (t, 1H) ; 7,03 (d, 2H) ; 6,61 (d, 2H) ; 3,98 (q, 1H) ; 1,39 (d, 3H).

PREPARATION VI

20 Acide 2-[(4-phénoxyphényl)amino] butanoïque, éthyl ester

On mélange 5 g (27 mmole) de 4-(phénoxy)aniline et 10,72 g (55 mmole) de 2-bromobutanoate d'éthyle et on ajoute 3,36 g (40 mmole) de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité pendant 5 h à 140 °C puis refroidi et repris par 70 ml d'eau et 150 ml d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est à nouveau extraite par 75 ml d'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange méthylcyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 80 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 7,29 (m, 2H) ; 7,01 (t, 1H) ; 6,83 (m, 4H) ; 6,59 (d, 2H) ; 5,91 (d, 1H) ; 4,11 (m, 2H) ; 3,86 (q, 1H) ; 1,78 (m, 2H) ; 1,17 (t, 3H) ; 0,97 (t, 3H).

PREPARATION VII

2-méthyl-N-(4-phénoxyphényl)alanine

On prépare une solution de 15 g (67,7 mmole) du chlorhydrate de 4-(phénoxy)aniline dans 200 ml de diméthylformamide et on ajoute 13,7 g (82 mmole) d'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque puis 9,5 ml (67,7 mmole) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 h à 100 °C, puis refroidi et versé sur 250 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait par 2 fois 250 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. On obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 75 %).

F = 192 °C

PREPARATION VIII

2-méthyl-N-(2-propényl)-alanine, méthyl ester

On mélange 15 ml d'allylamine et 12 g de 2-bromo-2-méthylpropanoate de méthyle et on porte le mélange à 80°C pendant une nuit. L'excès d'amine est chassé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3 ; v/v). On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle (rendement = 11%).

RMN ¹H: (DMSO d₆, 300 MHz) 1,20 (s, 6H) ; 3,03 (s, 2H) ; 3,62 (s, 3H) ; 4,98 (d, 1H) ; 5,11 (d, 1H) ; 5,79 (m, 1H).

PREPARATION IX

N-(4-phénoxyphényl)-phénylalanine

On prépare un mélange de 2,17 g (7,3 mmole) de 4-phénoxy-iodobenzène, 1,02 g (6,2 mmole) de phénylalanine, 0,48 g de dichlorure de bis (tri-o-tolyl palladium), 125 mg d'iodure cuivreux, 240 mg de chlorure de benzyltriéthylammonium et 876 mg de carbonate de potassium dans 12 ml de diméthylformamide, 1,2 ml d'eau et 2,4 ml de triéthylamine. Ce milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 100 °C pendant 24 h puis refroidi. On ajoute 50 ml de toluène et concentre sous pression réduite. Le résidu est repris dans 40 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau et le mélange est acidifié jusqu'à pH 2. Le précipité formé est séparé par filtration et lavé avec 10 ml d'eau et 5 ml d'acétate d'éthyle, puis séché.

On obtient ainsi 640 mg du produit attendu sous forme d'un solide fin gris (rendement = 30 %).

F = 194 °C

PREPARATION X

5 N-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]alanine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produits de départ la 4-(4-fluorophénoxy)aniline et le 2-bromopropanoate d'éthyle, dans l'éthanol et en présence d'acétate de sodium, on obtient le produit attendu sous forme d'un liquide huileux beige, utilisé ultérieurement sans purification
10 complémentaire (rendement = 80 %).

PREPARATION XI

N-[4-(3-chlorophénoxy)phényl]alanine

On prépare une solution de 0,8 g (3,64 mmole) de 4-(3-chlorophénoxy)aniline dans 10 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 0,328 ml (3,64 mmole) d'acide 2-
15 bromopropanoïque et 0,5 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 h à 50 °C puis refroidi et versé sur 50 ml d'eau. Le mélange est amené à pH basique par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium et extrait par 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à pH 4 et extraite par 2 fois 70 ml d'éther
20 éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,75 g du produit attendu sous forme d'un solide beige, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire (rendement = 70 %).

F = 138-140 °C

25 PREPARATION XII

N-[4-(2-chlorophénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation XI, mais en utilisant comme produit de départ la 4-(2-chlorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 70 %). Ce composé est utilisé ultérieurement sans
30 purification complémentaire.

PREPARATION XIII

N-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]alanine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produit de départ la 4-[3-(diméthylamino)phénoxy]aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile marron (rendement = 64 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,18 (t, 1H) ; 6,89 (q, 2H) ; 6,60 (q, 2H) ; 6,41 (m, 2H) ; 6,23 (2d, 1H) ; 4,21 (q, 2H) ; 4,06 (q, 1H) ; 2,91 (s, 6H) ; 1,47 (d, 3H) ; 1,26 (t, 3H).

PREPARATION XIV

10 N-[4-phénoxyphényl]méthyl]alanine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produit de départ le 4-phénoxy-benzèneméthanamine et le 2-bromopropanoate d'éthyle, dans le dioxane on obtient le produit attendu sous forme d'une huile beige (rendement = 37 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 7,37 (m, 4H) ; 7,12 (t, 1H) ; 6,97 (m, 4H) ; 4,09 (q, 2H) ; 3,63 (2d, 2H) ; 3,24 (q, 1H) ; 1,20 (m, 6H).

PREPARATION XV

N-[2-phénoxy-5-pyridinyl]alanine

20 En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produits de départ la 5-amino-2-phénoxy-pyridine et l'acide 2-bromopropanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide mal cristallisé, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire.

PREPARATION XVI

N-[4-(4-chlorophénoxy)phényl]alanine, éthyl ester

25 En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de 4-(4-chlorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 78%).

F = 156°C

PREPARATION XVII

N-[4-(phénylthio)phényl]glycine

- En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 4-(phénylthio)aniline et d'acide bromacétique, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 93%).

RMN ¹H: (DMSO d₆, 250 MHz) 4,13 (s, 2H) ; 6,61 (d, 2H) ; 7,09 (d, 2H) ; 7,30 (m, 5H)

PREPARATION XVIII2-méthyl-N-[4-(phénylthio)phényl]alanine

- En opérant de façon analogue à la préparation XVII, au départ d'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 99%).

RMN ¹H: (DMSO d₆, 300 MHz) 1,40 (s, 6H) ; 6,57 (d, 2H) ; 7,02 (d, 2H) ; 7,18 (m, 5H).

PREPARATION XIX

- N-(4-phénoxyphényl)-2-phénylglycine

En opérant de façon analogue à la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 67%).

F = 145°C

PREPARATION XX

- Acide 2-[4-phénoxyphényl]amino]pentanoïque

En opérant de façon analogue à la préparation I, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte (rendement = 70%).

RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz) : 0,91 (t, 3H) ; 1,43 (m, 2H) ; 1,69 (m, 2H) ; 3,81 (t, 1H) ; 6,59 (d, 2H) ; 6,83 (m, 4H) ; 6,99 (t, 1H) ; 7,29 (t, 2H).

- PREPARATION XXI

Acide 1-[(4-phénoxyphényl)amino]cyclopropanecarboxylique, éthyl ester

- a) On prépare une suspension de 6,15 g d'acide 1-aminocyclopropane carboxylique dans 100 ml d'éthanol et on ajoute doucement 6,5 ml de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est chauffé à doux reflux pendant 8 heures puis concentré sous pression réduite, en ajoutant du toluène pour chasser l'éthanol. On obtient ainsi 10 g du chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide de départ.

- 5 b) On mélange 1,25 g du chlorhydrate de l'ester obtenu ci-dessus avec 6,25 g de diacétyl-tri(4-phénoxyphényl)bismuth dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute 1,1 ml de triéthylamine et 22 mg de poudre de cuivre. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/cyclohexane (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 0,47 g du produit attendu (rendement = 24%).

F = 80°C

PREPARATION XXII

- 10 Acide 1-[(4-phénoxyphényl)amino]cyclopropanecarboxylique

On mélange 0,35 g de l'ester obtenu selon la préparation XXI, 1 ml d'une solution de soude à 10%, 20 ml de diméthoxyéthane et 20 ml de méthanol et on agite ce milieu réactionnel à température ambiante pendant une nuit. Ce mélange est ensuite concentré sous pression réduite et repris par 20 ml d'eau. La solution obtenue est filtrée et acidifiée par une solution N d'acide chlorhydrique. Le précipité est extrait par du dichlorométhane et la phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient ainsi l'acide attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 97%).

F = 163°C

- 20 PREPARATION XXIII

Acide 2-[(4-phénoxyphényl)amino]-4-méthylpentanoïque

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ d'acide 2-bromo-4-méthylpentanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte (rendement = 10%).

- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 0,9 (m, 6H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,8 (m, 1H) ; 3,8 (t, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 6,9 (m, 4H) ; 7,0 (t, 1H) ; 7,3 (t, 1H).

PREPARATION XXIV

N-(2,6-diméthylphényl)-2-méthylalanine

- 30 En opérant de façon analogue à la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 53%).

F = 148°C

PREPARATION XXV

N-[4-(phénylméthoxy)phényl]alanine, éthyl ester

- On prépare une solution de 15 g (63,6 mmole) du chlorhydrate de 4-(phénylméthoxy)aniline dans 200 ml de diméthylformamide et on ajoute 13,8 g (76,4 mmole) de 2-bromopropanoate d'éthyle, puis 8,9 ml (63,6 mmole) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 h à 100 °C, puis refroidi et versé sur 200 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait par 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 10 g du produit attendu sous forme d'une huile qui évolue en cristaux beiges (rendement : 52%).

F = 70 °C

PREPARATION XXVI

- 15 N-[4-(phénylméthoxy)phényl]alanine

On dissout 1 g (3,34 mmole) de l'ester obtenu selon la préparation XXV dans 30 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 6,7 ml (6,7 mmole) d'une solution normale de soude. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à température ambiante puis concentré partiellement sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 ml d'eau puis acidifié à l'aide d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH4. Le solide blanc précipité est séparé par filtration, rincé par 3 ml d'eau puis séché sous vide. On obtient ainsi 0,68 g du produit attendu sous forme d'une poudre fine blanche (rendement = 75 %).

F = 202 °C

- 25 PREPARATION XXVII

N-[4-(phénylméthoxy)phényl]glycine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, mais en utilisant comme produits de départ le chlorhydrate de 4-(phénylméthoxy)aniline et le bromacétate d'éthyle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 79 %).

- 30 F = 70 °C

PREPARATION XXVIII

Acide 2-méthyl-2-[[4-(phénylméthoxy)phényl]amino]propanoïque, méthyl ester

- On mélange 3 g (15 mmole) de 4-(phénylméthoxy)aniline et 5,5 g (30 mmole) d'ester méthylique de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque et on ajoute
5 1,95g de bicarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 5h à 140°C puis refroidi et repris par 50 ml d'eau et 100 ml d'éther éthylique. La phase aqueuse séparée est à nouveau extraite par 50 ml d'éther éthylique et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en
10 éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'un solide cristallisé beige (rendement = 75 %).

F < 50 °C

PREPARATION XXIX

Acide 2-méthyl-2-[[4-(phénylméthoxy)phényl]amino]propanoïque

- 15 En opérant de façon analogue à la préparation XXVI, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation XXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre couleur crème (rendement = 82 %).

F = 210 °C

PREPARATION XXX

- 20 Acide 2-[[4-(phénylméthoxy)phényl]amino]pentanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXVIII, au départ de l'ester éthylique de l'acide 2-bromopentanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise dans l'alcool isopropylique (rendement = 56%).

F = 68°C

- 25 PREPARATION XXXI

Acide 2-[[4-(phénylméthoxy)phényl]amino]butanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXVIII, au départ de l'ester éthylique de l'acide 2-bromobutanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 76%).

- 30 RMN 1H: (CDCl₃, 300 MHz) : 1,00 (t, 3H) ; 1,23 (t, 3H) ; 1,81 (m, 2H) ; 3,92 (t, 1H) ; 4,15 (q, 2H) ; 4,98 (s, 2H) ; 6,58 (d, 2H) ; 6,83 (d, 2H) ; 7,34 (m, 5H).

PREPARATION XXXII

Acide 2-[(3-fluorophényl)amino]butanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXVIII, au départ de 3-fluoroaniline et de 2-bromobutanoate d'éthyle, on obtient le produit attendu sous
5 forme d'une huile orange (rendement = 66%).

RMN ¹H: (CDCl₃, 250 MHz) : 0,99 (t, 3H) ; 1,28 (t, 3H) ; 1,81 (m, 2H) ; 3,98 (m, 1H) ; 4,22 (q, 2H) ; 4,25 (d, 1H) ; 6,37 (m, 3H); 7,09 (m, 1H).

PREPARATION XXXIII

1-isothiocyanato-4-(phénylméthyl)benzène

10 On prépare une solution de 5 g (27 mmole) de 4-(phénylméthyl)aniline dans 20 ml de diméthylformamide et on ajoute, à 0°C et sous agitation, une solution de 5,7 g (29 mmole) de 1,1'-thiocarbonyldiimidazole dans 20 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 h à 5 °C, puis versé sur de l'eau glacée. Le mélange obtenu est extrait deux fois par 100 ml de
15 dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie en éluant par du cyclohexane. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise au réfrigérateur (rendement = 88 %).

F < 50 °C

20 PREPARATION XXXIV

N-[4-(phénylméthyl)phényl]alanine, éthyl ester

On mélange 3 g (16,4 mmole) de 4-(phénylméthyl)aniline et 4,3 ml (32,7 mmole) de 2-bromopropanoate d'éthyle et on ajoute 2,06 g (24,6 mmole) de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité pendant 5 h à 140 °C puis refroidi et
25 repris par 50 ml d'eau et 100 ml d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est à nouveau extraite par 50 ml d'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange méthylcyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On
30 obtient ainsi 4,5 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune-orangé (rendement = 97 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : 7,17 (m, 5H) ; 6,91 (d, 2H) ; 6,45 (d, 2H) ; 5,80 (d, 1H) ; 4,07 (q, 2H) ; 3,96 (q, 1H) ; 3,75 (s, 2H) ; 1,34 (d, 3H) ; 1,14 (t, 3H).

PREPARATION XXXV

N-[4-(phénylméthyl)phényl]alanine

- 5 On dissout 2 g (7 mmoles) de l'ester obtenu selon la préparation XXXIV dans 60 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 14 ml (14 mmoles) d'une solution normale de soude. Le mélange est agité pendant 18 heures à température ambiante puis concentré partiellement sous pression réduite. Le résidu est repris dans 25 ml d'eau, puis acidifié à l'aide d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH4. Le solide blanc
- 10 précipité est séparé par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 64%).

F = 119 °C

PREPARATION XXXVI

N-[4-phénylméthyl)phényl]glycine

- 15 On prépare une solution de 18,3 g (0,1 mole) de 4-benzylaniline dans 150 ml de diméthylformamide et on ajoute 20,5 g (0,12 mole) d'acide bromoacétique, puis 14 ml de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à 100°C puis refroidi et versé sur 200 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait par 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées puis séchées
- 20 sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi le composé attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 43 %).

F = 148 °C

PREPARATION XXXVII

2-méthyl-N-[4-(phénylméthyl)phényl]alanine

- On mélange intimement dans un mortier 183 g (1 mole) de 4-benzylaniline et 294 g (3,5 moles) de bicarbonate de sodium. Le mélange est placé dans un réacteur équipé d'une agitation robuste et on ajoute 600 g (3 moles) d'acide
- 30 2-bromo-2-méthylpropanoïque. Le mélange est agité pendant une heure à 90 °C puis refroidi et versé sur 2 l d'eau froide. Le milieu d'hydrolyse est acidifié lentement jusqu'à pH 4 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est séparé

par filtration, lavé à l'eau et séché en étuve à vide. On obtient ainsi le composé attendu sous forme de cristaux rose pâle (rendement = 83 %).

F = 130 °C

PREPARATION XXXVIII

5 N-[4-(4-hydroxyphénylméthyl)phényl]glycine, éthyl ester

On prépare une solution de 340 mg (1,71 mmole) de 4-[(4-aminophényl)méthyl]phénol et 0,28 ml (2,55 mmoles) de bromacétate d'éthyle dans 10 ml de 1,2-diméthoxyéthane et on ajoute 0,36 ml (2,55 mmoles) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est porté à doux reflux pendant 1,5 heure puis concentré sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (9/1 ;v/v). On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 62%).

RMN 1H: (CDCl₃, 300 MHz) : 1,32 (t, 3H) ; 3,83 (s, 2H) ; 3,90 (s, 2H) ; 4,28 (q, 2H); 6,57 (d, 2H) ; 6,77 (d, 2H) ; 7,03 (t, 4H).

15 PREPARATION XXXIX

N-[4-(4-pyridinylméthyl)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation XXXVII, au départ de 4-(4-pyridinylméthyl)aniline et d'acide 2-bromopropanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 17%)

20 RMN 1H: (DMSO d₆, 300 MHz) : 1,34 (d, 3H); 3,79 (s, 2H); 3,88 (q, 1H); 6,48 (d, 2H); 6,95 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 8,43 (d, 2H).

Exemple 1

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

25 On prépare un mélange de 175 g (0,68 mole) du composé obtenu selon l'étape précédente et de 104 ml de triéthylamine dans 2l d'éthanol. La solution obtenue est filtrée sur verre fritté et on ajoute 89,5 ml (0,75 mole) d'isothiocyanate de phényle. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. Le précipité blanc formé est séparé par filtration puis repris en solution
30 dans un mélange dichlorométhane/éthanol. La solution est traitée au charbon actif, filtrée et partiellement reconcentrée à l'évaporateur sous pression réduite. Le précipité

blanc obtenu est séparé par filtration, lavé avec de l'éthanol et séché. On obtient ainsi 228,3 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 89 %).

F = 141°C

Exemples 2 et 3

5 5(S)-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone (exemple 2)

5(R)-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone (exemple 3)

On prépare une solution de 50 mg du composé racémique obtenu selon l'exemple 1 dans 1 ml d'un mélange hexane/dichlorométhane. Cette solution est injectée dans un dispositif de chromatographie préparative à haute pression équipé
10 d'une colonne 250x20 mm, CHIRALPACK AD 10 µm (fournie par DAICEL). L'éluant est un mélange hexane/isopropanol 75/25, avec un débit de 10 ml/min. Le composé de configuration (S) présente un temps de rétention de l'ordre de 21 à 26 min et le composé de configuration (R) présente un temps de rétention d'environ 32 à 37 min. Les composés séparés, récupérés en solution après chromatographie,
15 sont obtenus par évaporation du solvant à basse température. On obtient ainsi environ 9 mg de chacun des deux énantiomères :

Exemple 2 : (énantiomère S) : $\alpha_D^{23} = + 8^\circ$ (C = 1,24 ; CH₂Cl₂)

Exemple 3 : (énantiomère R) : $\alpha_D^{23} = - 6^\circ$ (C = 1,02 ; CH₂Cl₂).

La preuve de la configuration des deux énantiomères a été établie par synthèse non
20 équivoque, au départ de la (R)alanine et de la (S)alanine.

Exemple 4

5-méthyl-1,3-bis(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit
25 attendu sous forme d'un solide blanc cassé (rendement = 74 %).

F = 184-186 °C

Exemple 5

3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate
30 de 4-méthoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, et en utilisant

l'acétonitrile comme milieu solvant, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 84 %).

F = 170 °C

Exemple 6

5 5-méthyl-3-(4-nitrophényl)-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-nitrophényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre orangée (rendement = 70 %).

F = 210-212 °C

10 Exemple 7

3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-hydroxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, et en utilisant comme solvant l'acétonitrile, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 71 %).

F = 202-204 °C

Exemple 8

3-éthyl-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate d'éthyle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 64 %).

F = 102 °C

Exemple 9

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate d'allyle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 58 %).

F = 77 °C

Exemple 10

5-méthyl-3-(4-phénoxyphényl)-1-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produits de départ la N-phénylalanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 83 %).

F = 132 °C

Exemple 11

5-méthyl-1-phényl-3-[4-(phénylthio)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 10, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate obtenu selon la préparation II, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 42 %).

F = 136-138 °C

Exemple 12

1-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-3-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produits de départ la N-(4-méthoxyphényl)alanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 92 %).

F = 208-210 °C

Exemple 13

1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation III, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 15 %).

F = 145 °C

Exemple 14

1-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation IV, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 53 %).

F = 106-108 °C

Exemple 15

1-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényle]-3-(4-méthoxyphényle)-5-méthyle-2-thio-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 14, mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 15 %).

F = 196-198 °C

Exemple 16

5-méthyle-3-phényle-1-[4-(phénylthio)phényle]-2-thio-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation V, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux légers jaunes (rendement = 47 %).

F = 84 °C

Exemple 17

1-(4-phénoxyphényle)-3-(2-propényle)-2-thio-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 2,71 g (10 mmole) de l'ester éthylique de la N-[4-(phénoxy)phényle]glycine dans 30 ml de xylène et on ajoute 1,2 g (12 mmole) d'isothiocyanate d'allyle et 10 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation pendant 2 h à 110 °C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane. La fraction pure est cristallisée dans l'éther éthylique, filtrée et séchée. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 33 %).

F = 158-160 °C

Exemple 18

5-éthyle-1-(4-phénoxyphényle)-3-phényle-2-thio-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation VI, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 43 %).

F = 158-159 °C

Exemple 19

3-(4-fluorophényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 1,29 g (5 mmole) de l'acide obtenu selon la préparation I dans 40 ml d'acétonitrile. On ajoute 1,14 ml (8,4 mmole) de triéthylamine (on obtient une solution), puis on ajoute 1,15 g (7,5 mmole) d'isothiocyanate de 4-fluorophényle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 h à température ambiante puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre (rendement = 16 %).

F = 150 °C

Exemple 20

3-(3-fluorophényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3-fluorophényle, dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 65 %).

F = 116 °C

Exemple 21

3-(3,4-diméthoxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3,4-diméthoxyphényle dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 74 %).

F = 156 °C

Exemple 22

3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ d'isothiocyanate de 3,4-méthylènedioxyphényle, dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 73 %).

30 F = 185 °C

Exemple 23

3-(cyclopentyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de cyclopentyle, on obtient le produit attendu sous
5 forme de cristaux blancs (rendement = 35 %).

F = 99 °C

Exemple 24

3-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme
10 produit de départ l'isothiocyanate de 2-méthoxyéthyle, dans l'éthanol, on obtient le composé attendu sous forme d'un produit gommeux orange (rendement = 76 %).

RMN ¹H (300 MHz, CHCl₃) : 7,4 (m, 2H) ; 7,33 (m, 2H) ; 7,19 (m, 1H) ;
7,08 (m, 4H) ; 4,42 (q, 1H) ; 4,13 (t, 2H) ; 3,72 (t, 2H) ; 3,39 (s, 3H) ; 1,42 (d, 3H).

Exemple 25

15 3-(2-hydroxyéthyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 1,5g (4,21 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 24 dans 75 ml de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à -70°C et on ajoute 16,8 ml (16,8 mmole) d'une solution normale de tribromure de bore dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à -70°C pendant 15 mn puis à 0°C
20 pendant 2 h, et ensuite versé sur 500 ml d'eau. Le mélange obtenu est extrait par 500 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/diéthyléther (80/20 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme
25 de cristaux blancs (rendement = 29 %).

F = 120 °C

Exemple 26 a

5-méthyl-3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 2-(4-morpholinyl)éthyle, on obtient le produit attendu sous forme de mousse blanche (rendement = 58 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 7,47 (m, 4H) ; 7,14 (m, 5H) ; 4,90 (q, 1H) ; 3,90 (t, 2H) ; 3,5 (m, 4H) ; 2,54 (m, 6H) ; 1,25 (d, 3H).

Exemple 26 b

5-méthyl-3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

On prépare une solution de 0,27g (0,656 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 26a dans 20 ml d'éther diéthylique et 2 ml d'éthanol et on ajoute 0,7ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Il se forme un précipité blanc. On ajoute 25 ml d'éther éthylique, puis on isole le précipité par filtration. Le solide est lavé sur le filtre avec 2 fois 5 ml d'éther éthylique puis séché. On obtient ainsi 0,27g du produit attendu sous forme de fins cristaux blancs (rendement = 94 %).

F = 246 °C

Exemple 27 a

15 5-méthyl-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3-(4-morpholinyl)propyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle (rendement = 61 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 7,45 (m, 4H) ; 7,08 (m, 5H) ; 4,86 (q, 1H) ; 3,82 (t, 2H) ; 3,68 (m, 4H) ; 2,33 (m, 6H) ; 1,82 (m, 2H) ; 1,26 (d, 3H).

Exemple 27 b

5-méthyl-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 26b, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon l'exemple 27a, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 84 %).

F = 140 °C

Exemple 28 a

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(pyridinyl)-2-thio-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3-pyridinyle, on obtient le produit attendu sous
5 forme de mousse blanche (rendement = 68 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 8,63 (m, 2H) ; 7,88 (m, 1H) ; 7,50 (2m, 5H) ; 7,17 (2m, 5H) ; 5,07 (q, 1H) ; 1,39 (d, 3H).

Exemple 28 b

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(pyridinyl)-2-thio-4-imidazolidinone,
10 chlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 26b, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon l'exemple 28a, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 96 %).

F = 140 °C

15 Exemple 29

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(phénylméthyl)-2-thio-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de benzyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise ensuite (rendement = 57 %).

20 F = 62 °C

Exemple 30

5,5-diméthyl-3-(4-méthoxyphényl)-1-(4-phénoxyphényl)-2-thio-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation VII et l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs
25 (rendement = 32 %).

F = 144 °C

Exemple 31

1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thio-4-imidazolidinone

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produits de départ l'ester éthylique de la N-(4-phénoxyphényl)glycine, et

l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 84 %).

F = 213 °C

Exemple 32

5 5-méthoxy-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 0,4 g (1,1 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 31 dans 60 ml de tétrachlorure de carbone et on ajoute 0,22 g (1,22 mmole) de N-bromosuccinimide. On agite ensuite le milieu réactionnel pendant 1 h à reflux du solvant. Après refroidissement à température ambiante, on
10 ajoute 50 ml de méthanol, on agite le mélange pendant 15 min, puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide de dichlorométhane. Le produit obtenu est cristallisé dans l'éther éthylique, filtré et séché. On obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange clair (rendement = 87 %).

15 F = 164 °C

Exemple 33

5-fluoro-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 0,5 g (1,33 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 47, dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,53 ml de
20 (diéthylamino)trifluorure de soufre. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min, puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/cyclohexane (6/4 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 63 %).

25 F = 126 °C

Exemple 34

3,5-diphényl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide α -[(4-phénoxyphényl)amino]benzèneacétique et
30 l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 20 %).

F = 100 °C

Exemple 35

1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-5-phénylméthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation IX et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 30 %).

F = 130 °C

Exemple 36

- 10 1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

- En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produits de départ le composé obtenu selon la préparation X et l'isothiocyanate de 4-hydroxyphényle dans le toluène, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux
15 blancs (rendement = 30 %).

F = 148 °C

Exemple 37

1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

- 20 En opérant de façon analogue à l'exemple 36, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 40 %).

F = 194 °C

Exemple 38

- 25 1-[4-(3-chlorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide floconneux blanc (rendement = 70 %).

F = 156 °C

Exemple 39

1-[4-(2-chlorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation XII et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 25 %).

F = 108 °C

Exemple 40a

1-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, en utilisant comme produits de départ l'ester obtenu selon la préparation XIII et l'isothiocyanate de phényle, dans le toluène, on obtient le produit attendu sous forme de poudre beige (rendement = 33 %).

F = 135 °C

Exemple 40b

1-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

On dissout 0,32 g (0,76 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 40 a dans 5 ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éthanol, à 0 °C. La solution obtenue est ensuite versée lentement sur 30 ml d'éther éthylique refroidi à 0°C. Le précipité formé est séparé par filtration puis séché sous vide. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 91 %).

F = 142 °C

Exemple 41

1-[4-[4-[2-(diéthylamino)-1-oxoéthoxy]phénoxy]phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

On prépare un mélange de 1 g (2,38 mmoles) du composé obtenu selon l'exemple 15, 0,24 g de triéthylamine et 0,23 g de chloroformiate d'éthyle dans 100 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante, puis on ajoute 0,28 g de N,N-diéthylglycine. Après 24 h sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 50 ml d'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite par 40 ml de dichlorométhane.

Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu semi-solide est repris dans 25 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 2,5 ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Le précipité obtenu est séparé par filtration, rincé à l'aide de 4 ml d'éther éthylique et séché sous vide. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (rendement = 96 %).

F = 120 °C

Exemple 42

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

- 10 En opérant de façon analogue à l'exemple 40a, mais en utilisant comme produit de départ l'ester obtenu selon la préparation XIV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 86 %).

F = 122 °C

Exemple 43

- 15 5-méthyl-1-(2-phénoxy-5-pyridinyl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XV et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 25 %).

F = 156 °C

- 20 Exemple 44

5-méthyl-3-(4-phénoxyphényl)-1-phénylméthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

- En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ la N-(phénylméthyl)alanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé (rendement = 50 %).

F = 138 °C

Exemple 45

5-méthyl-3-(3-phénoxyphényl)-1-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

- En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produits de départ l'ester éthylique de la N-(2-propényl)alanine et l'isothiocyanate de 3-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 77 %).

F = 88 °C

Exemple 46

3-(4-nitrophényl)-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ la N-(4-phénoxyphényl)glycine et l'isothiocyanate de 4-nitrophényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre beige (rendement = 40 %).

F = 204 °C

Exemple 47

10 5-hydroxy-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 32, mais en traitant le dérivé bromé par de l'eau en remplacement du méthanol, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange pâle (rendement = 61 %).

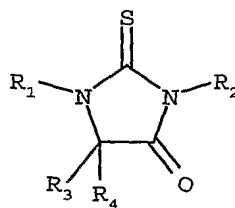
F = 160 °C

15

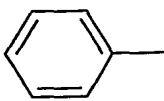
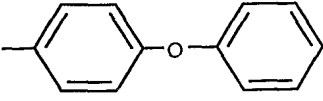
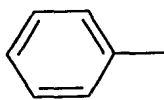
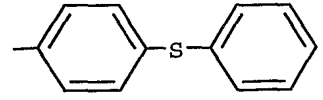
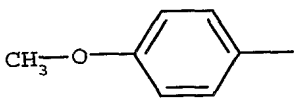
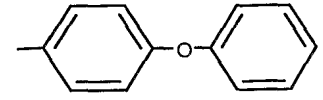
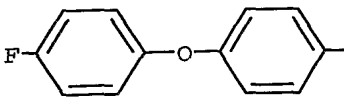
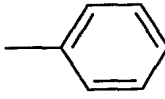
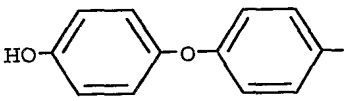
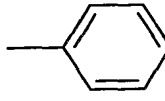
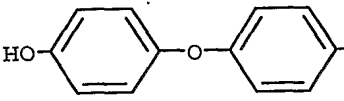
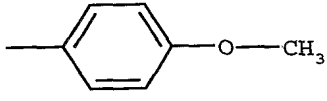
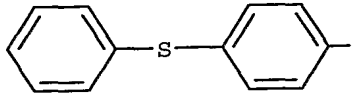
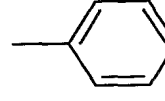
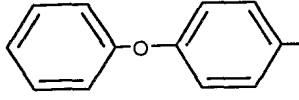
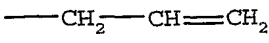
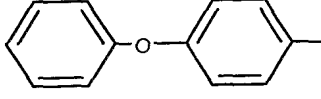
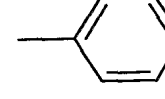
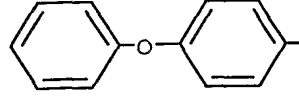
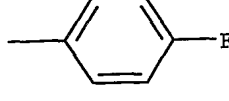
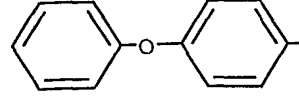
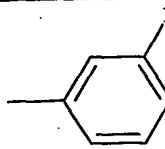
Les structures chimiques des composés 1 à 47 décrits précédemment sont résumées dans le tableau I ci-après.

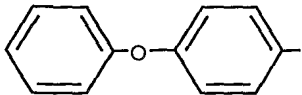
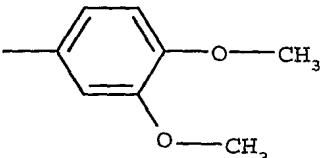
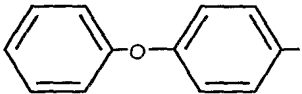
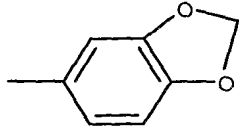
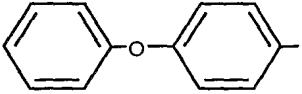
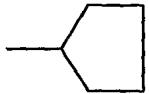
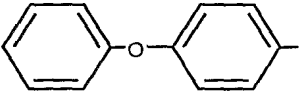
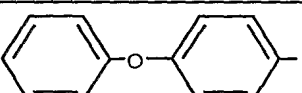
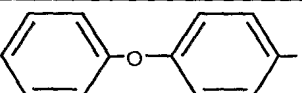
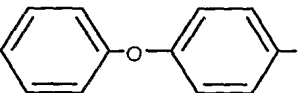
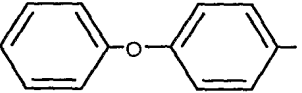
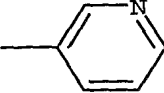
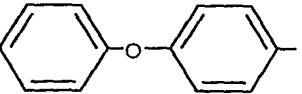
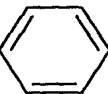
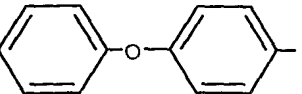
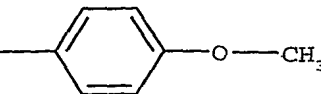
20 Le tableau II regroupe d'autres exemples (48 à 137) de composés de formule I dans laquelle A représente O, obtenus selon des méthodes de préparation analogues à celles utilisées pour l'obtention des exemples 1 à 47, les lettres A et E indiquant la méthode de préparation correspondent respectivement aux procédés des exemples 1 (à partir d'un acide) et 18 (à partir d'un ester).

TABLEAU I



EX	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1			CH ₃	H
2			(S) CH ₃	H
3			(R) CH ₃	H
4			CH ₃	H
5			CH ₃	H
6			CH ₃	H
7			CH ₃	H
8		—C ₂ H ₅	CH ₃	H
9		—CH ₂ —CH=CH ₂	CH ₃	H

10			CH ₃	H
11			CH ₃	H
12			CH ₃	H
13			CH ₃	H
14			CH ₃	H
15			CH ₃	H
16			CH ₃	H
17			H	H
18			C ₂ H ₅	H
19			CH ₃	H
20			CH ₃	H

21			CH ₃	H
22			CH ₃	H
23			CH ₃	H
24		$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---CH}_3$	CH ₃	H
25		$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---H}$	CH ₃	H
26 b		$\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---N---}$ (HCl)	CH ₃	H
27 b		$\text{---(CH}_2\text{)}_3\text{---N---}$ (HCl)	CH ₃	H
28 b		 (HCl)	CH ₃	H
29		$\text{---CH}_2\text{---}$ 	CH ₃	H
30			CH ₃	CH ₃

31			H	H
32			OCH ₃	H
33			F	H
34				H
35				H
36			CH ₃	H
37			CH ₃	H
38			CH ₃	H
39			CH ₃	H

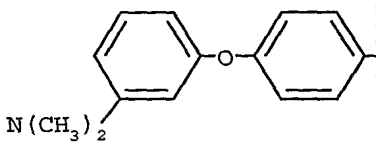
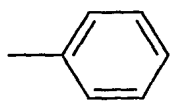
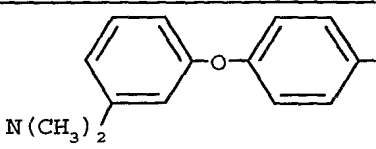
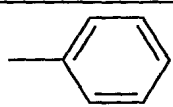
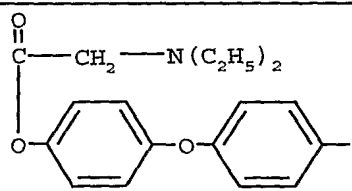
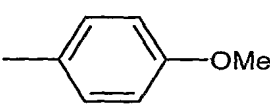
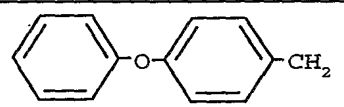
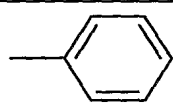
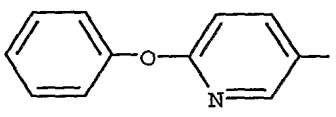
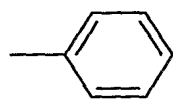
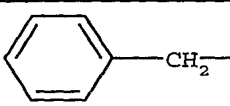
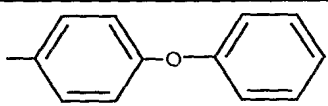
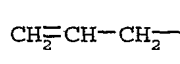
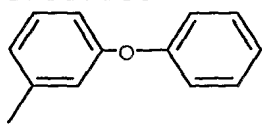
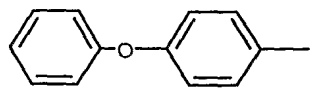
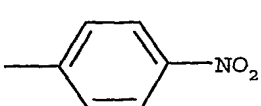
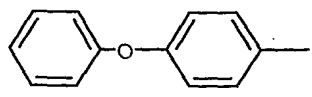
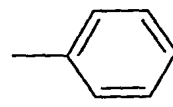
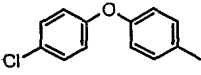

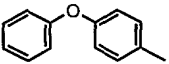

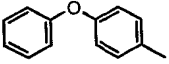
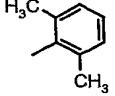
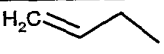
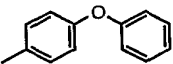
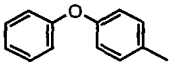
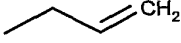
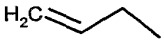
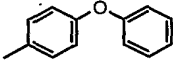
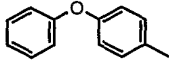
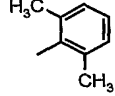
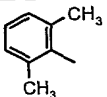
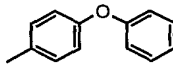
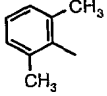
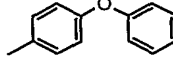
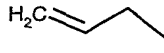
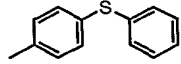
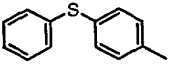

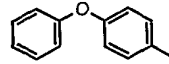
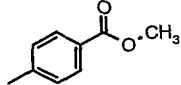
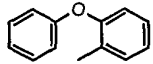
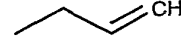
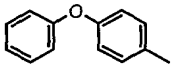
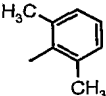
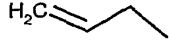
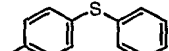
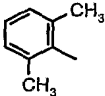
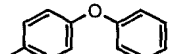

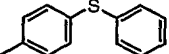

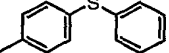
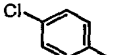
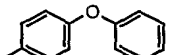
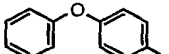
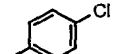
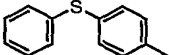
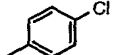
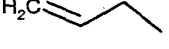
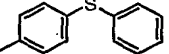
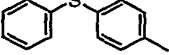

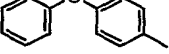
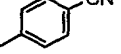
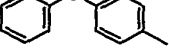

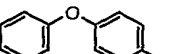
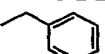
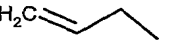
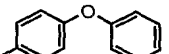
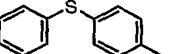
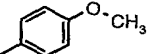
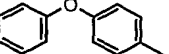
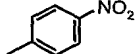
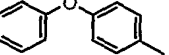
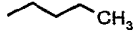
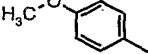
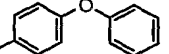

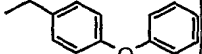

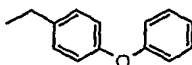

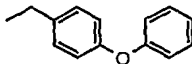
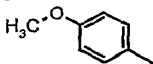
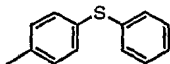
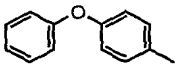
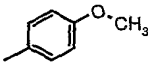
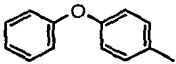
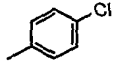
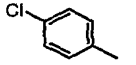
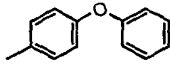
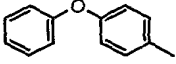
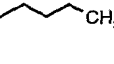
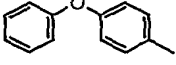
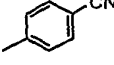
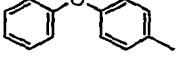
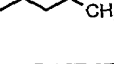
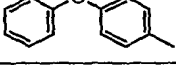
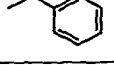
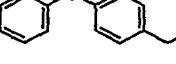
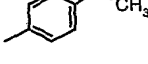
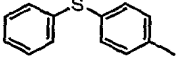
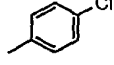
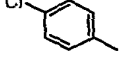
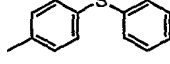
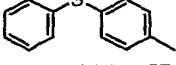
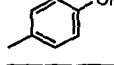
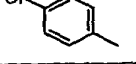
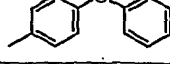
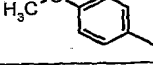
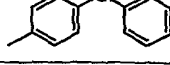
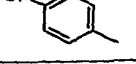
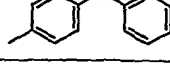
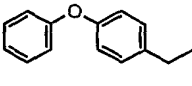
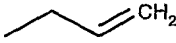
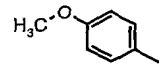
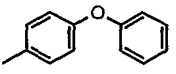
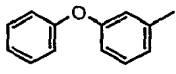

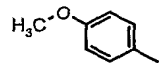
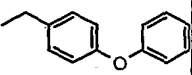
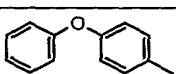
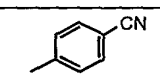
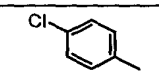
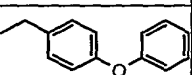
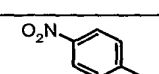
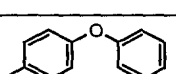
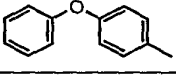
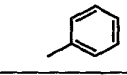
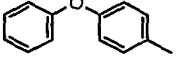
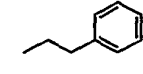
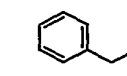
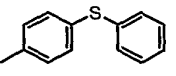
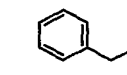
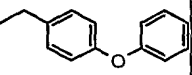
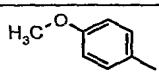
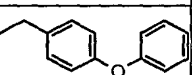
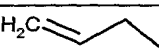
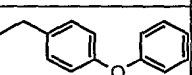
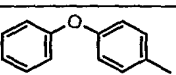
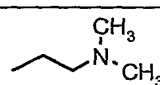
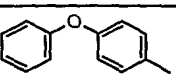
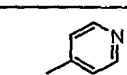
40a	 <chem>CN(C)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	 <chem>c1ccccc1</chem>	CH ₃	H
40b	 <chem>CN(C)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem> (HCl)	 <chem>c1ccccc1</chem>	CH ₃	H
41	 <chem>CCN(CC)CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem> (HCl)	 <chem>COc1ccc(cc1)</chem>	CH ₃	H
42	 <chem>c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	 <chem>c1ccccc1</chem>	CH ₃	H
43	 <chem>c1ccc(Oc2ccncc2)cc1</chem>	 <chem>c1ccccc1</chem>	CH ₃	H
44	 <chem>c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	 <chem>c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	CH ₃	H
45	 <chem>C=CC</chem>	 <chem>c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	CH ₃	H
46	 <chem>c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)</chem>	H	H
47	 <chem>c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	 <chem>c1ccccc1</chem>	HO	H

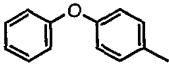
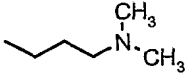
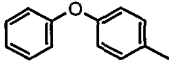


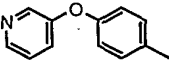

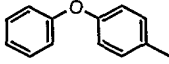
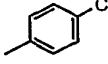
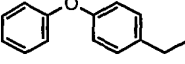
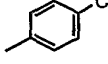
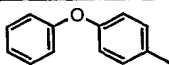

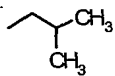
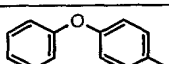
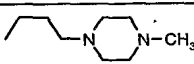
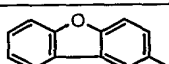

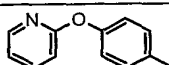

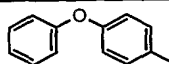
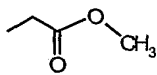
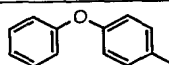
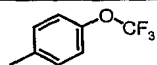
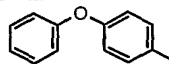
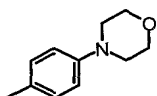
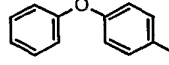

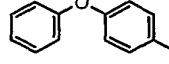
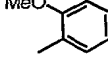
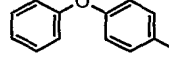
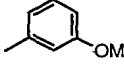
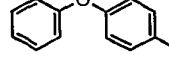

TABLEAU II

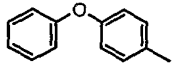
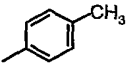
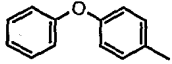
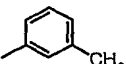
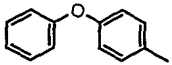

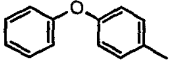
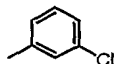
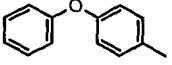

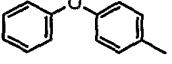
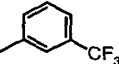
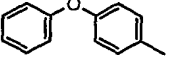

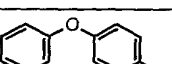
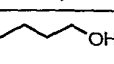

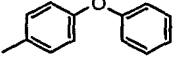
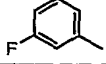
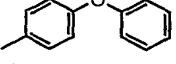
Ex.	R1	R2	R3	R4	F°C	Aspect	Rdt	Méth
48			H	-CH ₃	168	Poudre blanche	62	E
49			-CH ₃	-CH ₃	195	Poudre blanche	30	E
50			H	-CH ₃	204	Poudre blanc cassé	40	A
51			H	-CH ₃	130	Poudre blanche	51	E
52			-CH ₃	-CH ₃	113	Poudre blanc cassé	12	A
53			H	H	148	Poudre blanc cassé	46	E
54			-CH ₃	-CH ₃	238	Poudre blanche	27	A
55			-CH ₃	-CH ₃	78	Cristaux blancs	83	A
56			H	-CH ₃	157	Poudre blanche	75	A
57			H	-CH ₃	100	Poudre jaune clair	77	E
58			H	-CH ₃	108	Solide jaune pâle	28	A
59			H	-CH ₃	144	Poudre blanche	86	A
60			H	-CH ₃	RMN 60	Huile incolore	41	A
61			H	-CH ₃	174	Poudre jaune clair	50	A

62			H	H	128	Poudre blanche	67	E
63			H	H	181	Poudre blanche	19	A
64			H	H	155	Mousse jaune	71	A
65			-CH ₃	-CH ₃	193	Poudre blanche	50	A
66			H	-CH ₃	141	Poudre blanc cassé	59	A
67			H	H	192	Poudre beige	57	A
68			H	-CH ₃	120	Poudre blanche	49	A
69			-CH ₃	-CH ₃	65	Solide blanc	62	E
70			-CH ₃	-CH ₃	174	Paillettes blanches	30	A
71			-CH ₃	-CH ₃	168	Poudre blanche	71	A
72			H	H	165	Poudre rouge marron	25	E
73			-CH ₃	-CH ₃	154	Poudre blanche	82	A
74			-CH ₃	-CH ₃	100	Poudre blanche	85	E
75			H	-CH ₃	150	Poudre blanche	47	A
76			-CH ₃	-CH ₃	212	Poudre blanche	86	A
77			-CH ₃	-CH ₃	77	Poudre jaune pâle	69	A
78			-CH ₃	-CH ₃	242	Poudre blanche	51	A
79			H	H	RMN 79	Mousse jaune	96	A

80			H	-CH ₃	RMN 80	Mousse blanche	93	A
81			-CH ₃	-CH ₃	RMN 81	Mousse jaune pâle	40	A
82			-CH ₃	-CH ₃	202	Poudre blanche	36	A
83			H	H	184	Cristaux floconneux orange	60	A
84			H	-CH ₃	185	Solide blanc cassé	68	A
85			H	H	164	Solide blanc cotonneux	64	A
86			H	H	96	Coton blanc	50	A
87			H	H	194,5	Poudre beige	33	A
88			H	-CH ₃	206	Solide blanc	50	A
89			H	H	148	Coton beige	50	A
90			H	-CH ₃	134	Poudre blanche	78	E
91			-CH ₃	-CH ₃	170	Poudre blanche	27	A
92			H	-CH ₃	132	Poudre blanche	50	A
93			H	H	165	Poudre beige	38	A
94			-CH ₃	-CH ₃	154	Poudre blanche	45	A
95			H	-CH ₃	194	Poudre blanche	53	A
96			-CH ₃	-CH ₃	184	Poudre blanche	43	A

97			H	-CH ₃	RMN 97	Huile	92	E
98			H	H	167	Poudre jaune pâle	25	A
99			H	-CH ₃	RMN 99	Huile incolore	53	A
100			H	-CH ₃	59	Poudre beige	40	A
101			H	-CH ₃	184	Poudre blanche	60	A
102			H	-CH ₃	141	Poudre blanche	51	A
103			H	-CH ₃	148	Poudre beige	20	A
104			-OH	-CH ₃	176	Poudre blanche	3	E
105			H	-CH ₃	RMN 105	Huile	35	A
106			H	-CH ₃	146	Cristaux jaune pâle	64	A
107			H	-CH ₃	RMN 107	Huile	83	A
108			-CH ₃	-CH ₃	128	Cristaux blancs	44	A
109			H	-CH ₃	RMN 109	Huile	50	E
110			H	-CH ₃	168 (*)	Poudre blanche	92	A
111			H	-CH ₃	234 (*)	Poudre blanc cassé	88	A

112			H	-CH ₃	205 (*)	Poudre blanche	90	A
113			H		240	Poudre jaune pâle	60	A
114			H	-CH ₃	189	Poudre blanche	55	A
115			-CH ₃	-CH ₃	188	Poudre blanche	55	A
116			H	-CH ₃	60	Solide beige	63	E
117			H		RMN 117	Huile marron	81	A
118			H	-CH ₃	243 (*)	Poudre blanc cassé	71	A
119			H	-CH ₃	195	Poudre blanc cassé	10	A
120			H	-CH ₃	236	Poudre blanche	39	A
121			H	-CH ₃	50	Mousse blanche	63	A
122			H	-CH ₃	128	Poudre beige	100	A
123			H	-CH ₃	154	Solide marron	34	A
124			F	F	118	Poudre blanche	6	(**)
125			H	-CH ₃	192	Cristaux blancs	51	A
126			H	-CH ₃	175	Cristaux blancs	72	A
127			H	-CH ₃	76	Cristaux blancs	70	A

128			H	-CH ₃	183	Cristaux blancs	66	A
129			H	-CH ₃	160	Cristaux blancs	66	A
130			H	-CH ₃	165	Cristaux blancs	42	A
131			H	-CH ₃	155	Cristaux blancs	63	A
132			H	-CH ₃	155	Cristaux blancs	61	A
133			H	-CH ₃	143	Poudre jaune	74	A
134			H	-CH ₃	130	Solide jaune	80	A
135			H	-CH ₃	RMN 135	Gomme	8,5	(***)
136			H	-C ₂ H ₅	138	Cristaux blancs	32	A
137			H	-C ₂ H ₅	114	Cristaux blancs	73	E

(*) chlorhydrate

(**)Ex 124: Ce composé est préparé au départ de l'exemple 31, dans le tétrachlorure de carbone, par action du N-fluorobenzènesulfonimide (2 équivalents) et du DAST (diéthylaminosulfur trifluorure, 3 équivalents) à reflux du solvant pendant 10 h, puis purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice.

(***)Ex 135 : Ce composé est préparé dans le dichlorométhane par action du thiocarbonyldiimidazole sur le 3-aminopropanol en présence de l'acide aminé obtenu selon la préparation I et de triéthylamine, pendant 24 h à température ambiante, puis purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice.

RMN 60

RMN ¹H: (DMSO d₆, 300 MHz) : 1,3 (d, 3H) ; 4,37 (m, 2H) ; 4,70 (q, 1H) ; 5,11 (m, 2H) ; 5,81 (m, 1H) ; 6,96 (d, 1H) ; 7,05 (d, 2H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,38 (m, 3H) ; 7,53 (d, 1H).

RMN 79

RMN ¹H: (DMSO d₆, 250 MHz) : 4,80 (s, 2H) ; 4,99 (s, 2H) ; 6,98 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,39 (m, 7H) ; 7,69 (d, 2H).

RMN 80

RMN ¹H: (DMSO d₆, 250 MHz) : 1,26 (d, 3H) ; 4,99 (s, 2H) ; 5,03 (m, 1H) ; 6,99 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,42 (m, 7H) ; 7,53 (m, 2H).

RMN 81

RMN ¹H: (DMSO d₆, 300 MHz) : 1,37 (d, 6H) ; 5,02 (s, 2H) ; 7,00 (t, 4H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,38 (m, 6H) ; 7,53 (m, 3H).

RMN 97

RMN ¹H: (DMSO d₆, 300 MHz) : 1,33 (d, 3H) ; 4,27 (q, 1H) ; 4,36 (m, 2H) ; 4,78 (d, 1H) ; 5,12 (dd, 2H) ; 5,23 (d, 1H) ; 5,83 (m, 1H) ; 6,99 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,39 (m, 4H).

RMN 99

RMN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,27 (d, 3H) ; 4,39 (d, 2H) ; 5,00 (q, 1H) ; 5,17 (m, 2H) ; 5,83 (m, 1H) ; 7,06 (m, 3H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,28 (m, 2H) ; 7,45 (m, 3H).

5 RMN 105

RMN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,17 (d, 3H) ; 2,97 (m, 2H) ; 3,98 (t, 2H) ; 4,83 (q, 1H) ; 7,08 (d, 4H) ; 7,31 (m, 6H) ; 7,46 (m, 4H).

RMN 107

10 RMN ^1H : (DMSO d_6 , 250 MHz) : 1,30 (d, 3H) ; 4,32 (q, 1H) ; 4,84 (d, 1H) ; 4,94 (s, 2H) ; 5,21 (d, 1H) ; 6,98 (t, 4H) ; 7,17 (m, 1H) ; 7,32 (m, 9H).

RMN 109

15 RMN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,37 (d, 3H) ; 4,18 (dd, 1H) ; 4,39 (q, 1H) ; 4,59 (dd, 1H) ; 4,90 (s, 2H) ; 5,27 (dd, 2H) ; 5,81 (m, 1H) ; 6,97 (m, 4H) ; 7,11 (t, 1H) ; 7,36 (m, 4H).

RMN 117

20 RMN ^1H : (CDCl_3 , 250 MHz) : 0,9 (dd, 6H) ; 1,83 (m, 3H) ; 4,66 (q, 1H) ; 7,09 (m, 4H) ; 7,12 (t, 1H) ; 7,38 (m, 6H) ; 7,50 (m, 3H).

RMN 135

25 RMN ^1H : (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,43 (d, 3H) ; 1,96 (m, 2H) ; 2,67 (t, 1H) ; 3,63 (q, 2H) ; 4,10 (t, 2H) ; 4,43 (q, 1H) ; 7,07 (m, 4H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,29 (m, 2H) ; 7,38 (m, 2H).

Les exemples 138 à 148 suivants illustrent les composés de formule I dans laquelle A représente $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ou $-\text{O}-\text{CH}_2-$

30 Exemple 138

5-méthyl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 0,6 g (2,2 mmole) de l'acide obtenu selon la préparation XXVI dans 18 ml d'acétonitrile. On ajoute 0,5 ml (3,7 ml) de triéthylamine (on obtient une solution), puis on ajoute 0,325 ml (3,3 mmole)

d'isothiocyanate d'allyle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 h à température ambiante puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 0,73 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).

F = 88-90 °C

Exemple 139

3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 138, mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle à la place de l'isothiocyanate d'allyle, on obtient le composé attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 48 %).

F = 182-184 °C

Exemple 140

3-(4-chlorophényl)-5-méthyl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 138 mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-chlorophényle à la place de l'isothiocyanate d'allyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 47 %).

F = 180-183 °C

Exemple 141

5-méthyl-3-phényl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 2 g (6,7 mmole) de l'ester obtenu selon la préparation XXV dans 20 ml de xylène et on ajoute 1 g (7,4 mmole) d'isothiocyanate de phényle et 6,6 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation pendant 2 h à 110 °C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane. La fraction pure est cristallisée dans l'éther éthylique, filtrée et séchée. On obtient ainsi 0,67 g du produit attendu sous forme de cristaux jaune-orangé (rendement = 26 %).

F = 152-154 °C

Exemple 142

5-méthyl-1-phényl-3-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 77,5g (0,50 mole) de N-(phényl)alanine et 76,5 ml de triéthylamine dans 1,45 l d'éthanol. La solution obtenue est filtrée sur verre fritté puis on ajoute 133 g (0,55 mole) d'isothiocyanate de 4-(phénylméthoxy) phényle et on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 18 heures. Le précipité formé est séparé par filtration puis mis en solution dans un mélange éthanol/dichlorométhane. La solution obtenue est traitée par du charbon actif, filtrée et partiellement concentrée sous pression réduite. Le précipité blanc formé est séparé par filtration, lavé avec de l'éthanol et séché sous vide. On obtient ainsi le composé attendu sous forme de cristaux blancs. (Rendement = 52%) F = 155 °C

Exemple 143

1-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-3-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 142, mais en utilisant comme produits de départ la N-(4-méthoxyphényl)alanine et l'isothiocyanate de 4-(phénylméthoxy)phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 95 %).

F = 184-186 °C

20 Exemple 144

3-(phényl)-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 141, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation XXVII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 46 %).

25 F = 194-196 °C

Exemple 145

5,5-diméthyl-3-phényl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 142, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation XXIX, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 40 %).

30 F = 208-210 °C

Exemple 146

3-butyl-5-méthyl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 138, mais en utilisant comme produits de départ le composé obtenu selon la préparation XXVI et l'isothiocyanate de butyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 71,5 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 7,40 (m, 7H) ; 7,10 (m, 2H) ; 5,13 (s, 2H) ; 4,82 (q, 1H) ; 3,77 (t, 2H) ; 1,61 (q, 2H) ; 1,29 (q, 2H) ; 1,21 (d, 3H) ; 0,91 (t, 3H).

Exemple 147

5-méthyl-1-phénylméthyl-3-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 138, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-(phénylméthoxy)phényle et la N-(phénylméthyl)alanine, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (rendement = 60 %).

F = 156 °C

Exemple 148

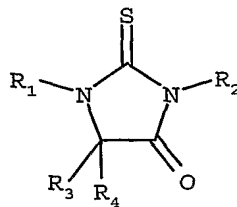
1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 141, mais en utilisant comme produits de départ l'ester obtenu selon la préparation XXVII et l'isothiocyanate d'allyle, dans le toluène, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 20 %).

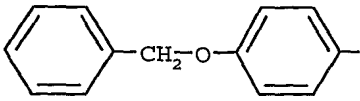
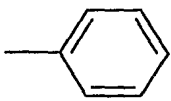
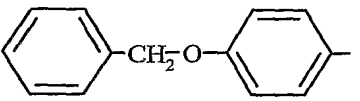
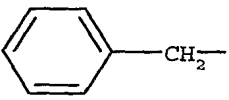
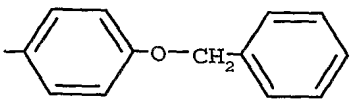
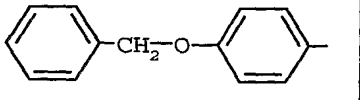
F = 130 °C

Le tableau III reprend les composés décrits aux exemples 138 à 148 :

TABLEAU III

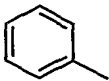
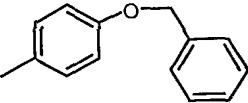
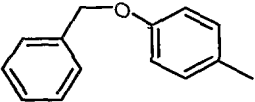
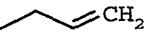

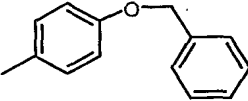
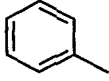
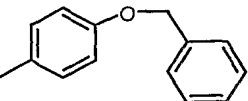
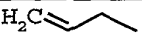
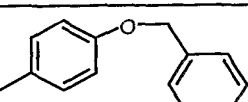
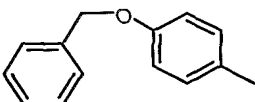
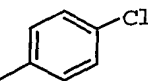
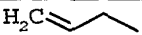
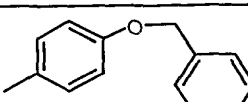
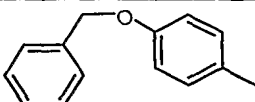
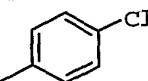
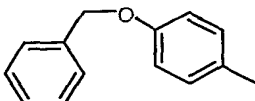
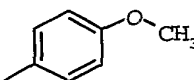
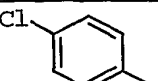
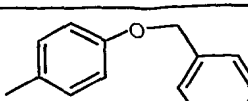


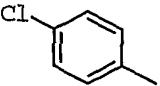
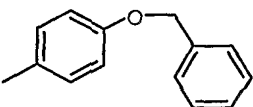
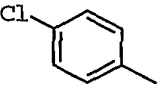
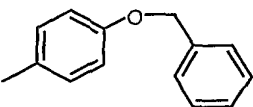
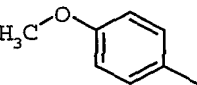
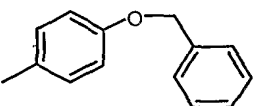
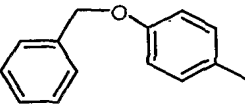
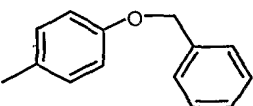
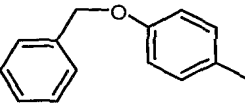
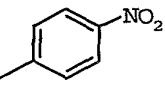
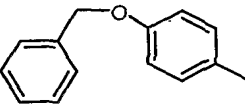
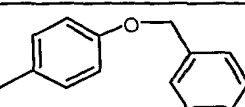
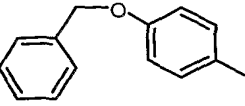
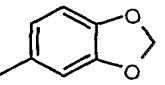
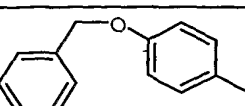
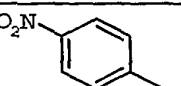
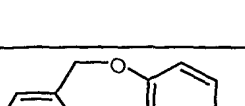
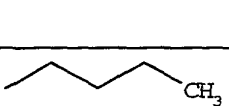
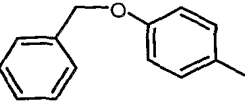
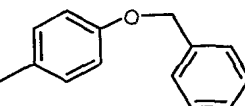
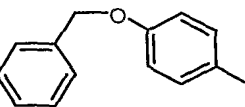
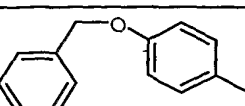
EX	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
138			CH ₃	H
139			CH ₃	H
140			CH ₃	H
141			CH ₃	H
142			CH ₃	H
143			CH ₃	H
144			H	H

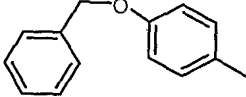
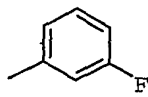
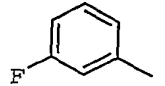
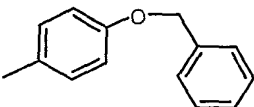
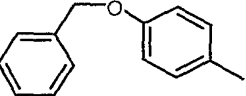
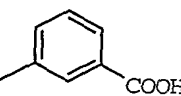
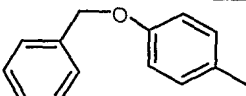
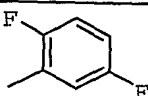
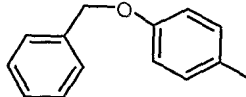
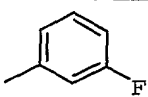
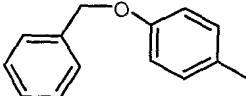
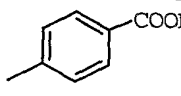
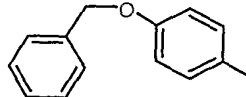
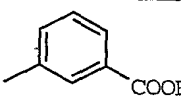
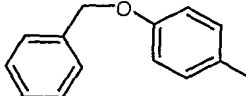
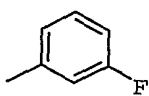
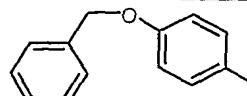
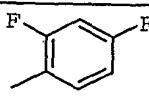
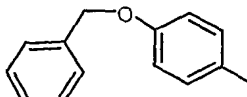
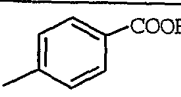
145			CH ₃	CH ₃
146		$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---CH}_3$	CH ₃	H
147			CH ₃	H
148		$\text{---CH}_2\text{CH=CH}_2$	H	H

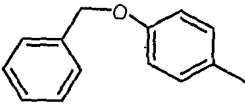
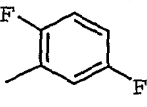
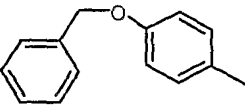
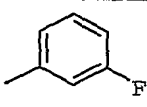
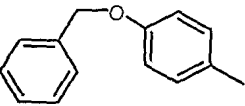
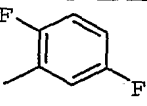
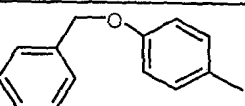
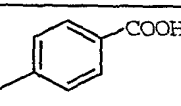
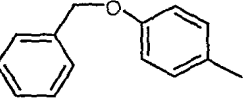
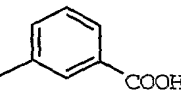
Les composés selon les exemples 149 à 184, rassemblés dans le tableau IV, ont été obtenus selon des méthodes de préparation analogues à celles mises en oeuvre pour les exemples 138 à 148 décrits précédemment. Pour chacun de ces exemples, on indique le point de fusion (F) en °C, l'aspect, le rendement de la synthèse (Rdt) ainsi que la méthode de préparation mise en oeuvre (A : à partir d'un acide, par analogie avec l'exemple 142, E : à partir d'un ester, par analogie avec l'exemple 141).

TABLEAU IV

Exemple	R1	R2	R3	R4	F	aspect	Rdt	méthode
149			H	H	217	poudre jaune pâle	48	E
150			H ₃ C-	H ₃ C-	130	poudre blanc cassé	58	A
151			H	H ₃ C-	127	poudre blanc cassé	90	E
152			H ₃ C-	H ₃ C-	208	poudre blanche	20	E
153			H	H	162	paillettes jaune pâle	54	E
154			H ₃ C-	H ₃ C-	176	poudre blanche	62	A
155			H ₃ C-	H ₃ C-	133	poudre blanche	29	E
156			H	H	196	poudre blanche	69	A
157			H ₃ C-	H ₃ C-	225	poudre blanche	40	A
158			H	H ₃ C-	196	poudre blanc- cassé	40	A

159			H	H	196	poudre jaune pâle	24	A
160			H ₃ C	H ₃ C	195	poudre blanche	32	A
161			H ₃ C	H ₃ C	216	poudre blanche	28	A
162			H	H	210	Coton blanc cassé	48	A
163			H	H ₃ C	216	Poudre blanche	69	A
164			H	H ₃ C	171	Poudre jaune	7	A
165			H	H ₃ C	154	poudre blanc cassé	84	A
166			H	H ₃ C	120	poudre blanche	72	A
167			H	H	118	poudre jaune pale	51	E
168			H	C ₂ H ₅	126	cristaux crème	61	A
169			H	C ₂ H ₅	172	cristaux blancs	72	E

170			H	C_2H_5	171	cristaux blancs	83	E
171			H	C_2H_5	143	cristaux blancs	36	E
172			H	H_3C	247	solide beige	40	E
173			H	H_3C	163	solide blanc	72	E
174			H	H_3C	157	solide blanc	68	E
175			H	H_3C	260	solide beige	52	E
176			H_3C	H_3C	208	poudre blanche	51	E
177			H_3C	H_3C	182	poudre blanche	50	E
178			H_3C	H_3C	169	poudre blanche	24	E
179			H_3C	H_3C	250	cristaux blancs	22	E

180			$\text{H}_3\text{C}-$	$\text{H}_3\text{C}-$	160	poudre blanche	45	E
181			H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	124	poudre blanche	41	E
182			H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	140	poudre blanche	75	E
183			H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	220	poudre blanche	82	E
184			H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	199	poudre blanche	47	E

Les exemples suivants concernent des composés de formule I selon l'invention dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}_2-$:

Exemple 185

5 5-méthyl-1-phényl-3-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 165 g (1 mole) de N-phénylalanine et 153 ml de triéthylamine dans 2 l d'éthanol. La solution obtenue est filtrée sur verre fritté et on ajoute 247,5 g (1,1 mole) du composé obtenu selon la préparation XXXIII. Le mélange est agité pendant 18 heures à température ambiante. Le précipité obtenu est
10 séparé par filtration, puis repris en solution dans un mélange dichlorométhane/éthanol. La solution est traitée au charbon actif puis filtrée et partiellement concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit précipité est filtré, lavé à l'éthanol et séché. On obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 36 %.

F = 123-125 °C

15 Exemple 186

5-méthyl-3-(2-propényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 0,2 g (0,71 mmole) de l'ester obtenu selon la préparation XXXIV dans 3 ml de toluène et on ajoute 0,6 ml d'acide acétique et 0,07 g (0,71 mmole) d'isothiocyanate d'allyle. Le mélange réactionnel est maintenu à la
20 température de reflux du solvant, sous agitation, pendant 5 h puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 160 mg du produit attendu sous forme d'un solide jaune clair (rendement = 67 %).

F = 62-64 °C.

25 Exemple 187

5-méthyl-3-(phényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 185, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin et léger blanc (rendement = 21 %).

30 F = 164-166 °C

Exemple 188

5-méthyl-3-(4-nitrophényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 0,51 g (2 mmoles) de l'acide obtenu selon la préparation XXXV dans 15 ml d'acétonitrile. On ajoute 0,45 ml (3,3 mmoles) de triéthylamine, puis 0,55 g (3 mmoles) d'isothiocyanate de 4-nitrophényle. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 46%).

10 F = 200 °C

Exemple 189

3-(4-chlorophényl)-5-méthyl-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 188, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-chlorophényle, on obtient le produit attendu sous forme de solide jaune (rendement = 51 %).

F = 144 °C

Exemple 190

3-[4-(phénylméthyl)phényl]-1-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 2,40 g (2 mmoles) d'ester éthylique de la N-(alkyl)glycine dans 25 ml de toluène et on ajoute 0,5 g (2,2 mmoles) d'isothiocyanate obtenu selon la préparation XXXIII, et 2,2 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation à léger reflux du solvant pendant 2 heures, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 65 %).

F = 108 °C

Exemple 191

3-phényl-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 188, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXVI et l'isothiocyanate de

phényle, dans l'éthanol, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux crème (rendement = 20 %).

F = 182 °C

Exemple 192

5 1-[4-(phénylméthyl)phényl]-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 188, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXVI et l'isothiocyanate d'allyle on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 85 %).

F = 132 °C

10 Exemple 193

3-(4-nitrophényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 188, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXVI et l'isothiocyanate de 4-nitrophényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 30 %).

F = 209 °C

Exemple 194

3-(phénylméthyl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 193, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de benzyle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 57 %).

F = 107 °C

Exemple 195

3-(4-méthoxyphényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 193, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de paillettes orange (rendement = 65 %).

F = 164 °C

Exemple 196

30 1-[4-(phénylméthyl)phényl]-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 193, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 2-propényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 27 %).

F = 162 °C

5 Exemple 197

1-phényl-3-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 190, mais en utilisant comme produit de départ l'ester éthylique de la N-(phényl)glycine, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 67 %).

10 F = 194 °C

Exemple 198

1-(4-chlorophényl)-3-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 197, mais en utilisant comme produit de départ l'ester éthylique de la N-(4-chloro-phényl)glycine, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange (rendement = 63 %).

15 F = 153 °C

Exemple 199

5-méthyl-3-[4-(phénylméthyl)phényl]-1-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 190, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-(phénylméthyl)phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre légère blanche (rendement = 78%).

20 F = 135 °C

Exemple 200

3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 186, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 75 %).

30 F = 122 °C

Exemple 201

5,5-diméthyl-3-(4-méthoxyphényle)-1-[4-(phénylméthyl)phényle]-2-thio-4-imidazolidinone

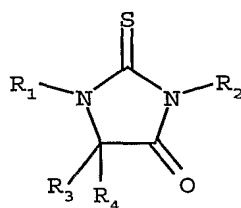
5 En opérant de façon analogue à l'exemple 185, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXVII et l'isothiocyanate de 4-méthoxy-phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 27 %).

F = 162 °C

10 Les structures chimiques des composés 185 à 201 décrits précédemment sont résumées dans le tableau V ci-après.

Le tableau VI rassemble d'autres composés selon l'invention, obtenus par des méthodes de préparation analogues à celles décrites pour les exemples 185 à 201; dans ce tableau, sont indiqués les points de fusion (F°C), les rendements de la 15 préparation ainsi que la méthode de synthèse utilisée (A par analogie avec l'exemple 185, E par analogie avec l'exemple 186).

TABLEAU V



EX	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
185			CH ₃	H
186		$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	CH ₃	H
187			CH ₃	H
188			CH ₃	H
189			CH ₃	H
190	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$		H	H
191			H	H
192		$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H
193			H	H

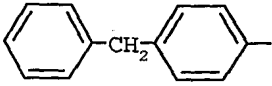
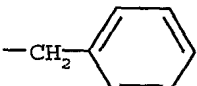
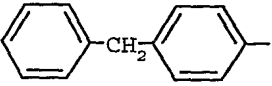
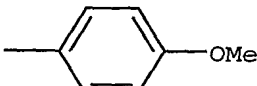
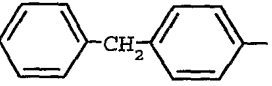
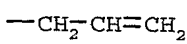
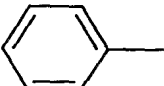
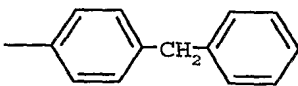
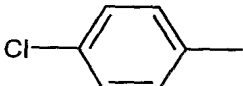
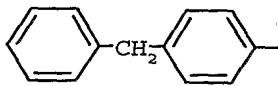
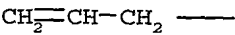
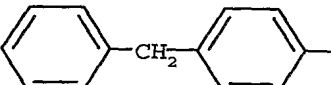
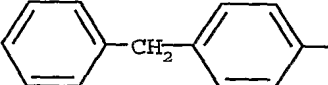
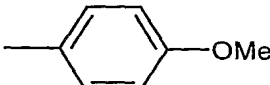
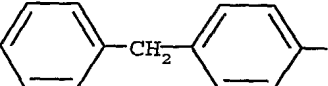
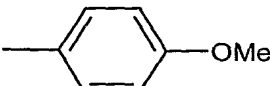
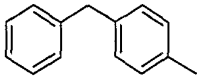
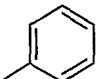


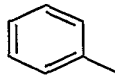
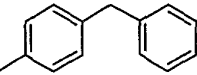
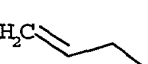
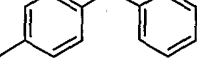


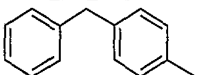
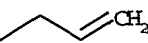


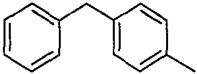
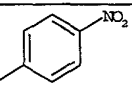


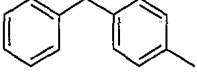
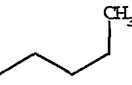
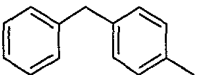
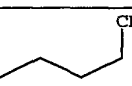

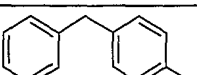
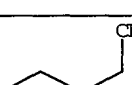


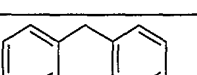
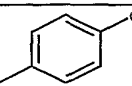


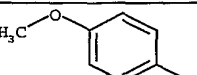
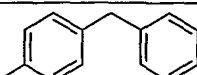


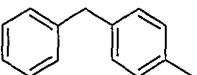
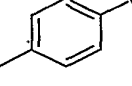

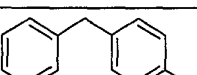
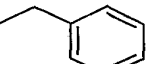


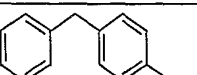
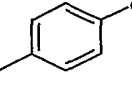
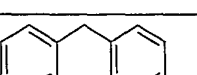
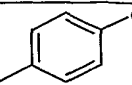
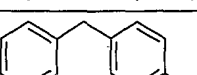
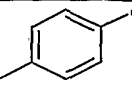


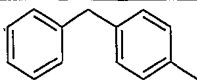
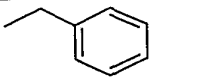

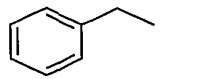
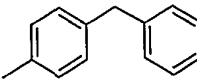
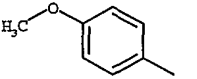
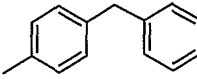

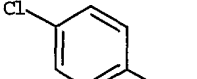
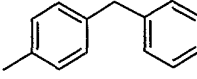

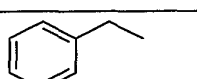
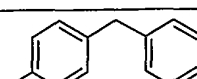


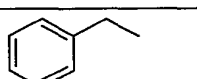
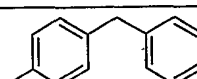

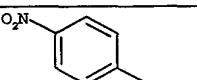
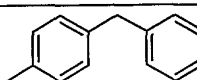

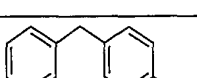
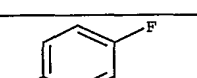
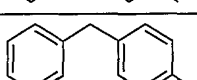
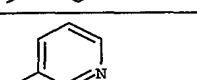
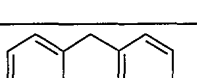
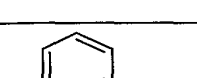
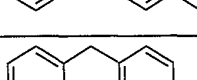
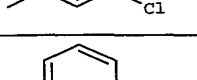
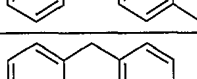
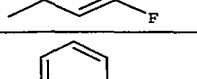
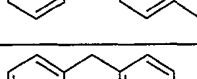
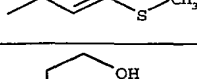


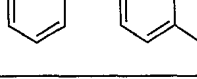
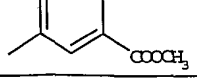
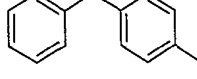
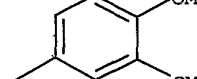
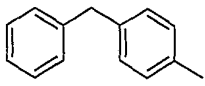
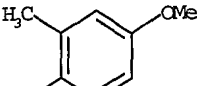
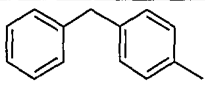
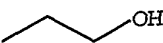
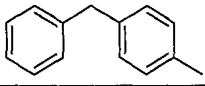
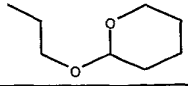
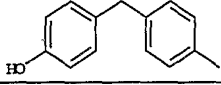
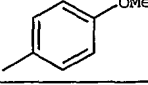
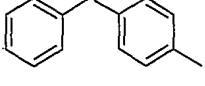
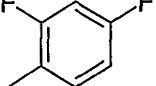
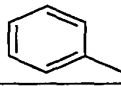
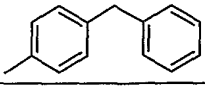

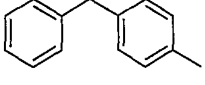
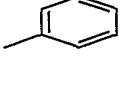

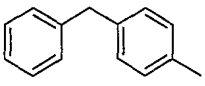
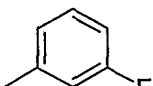

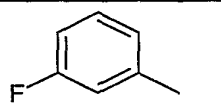
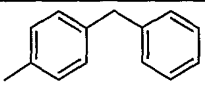

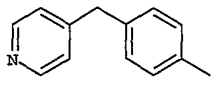
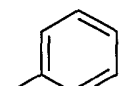

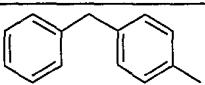
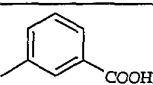

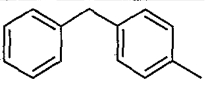
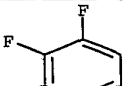

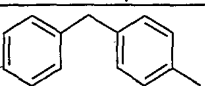
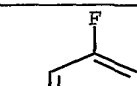

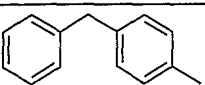
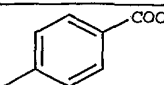

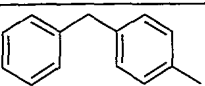
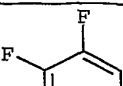


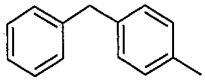
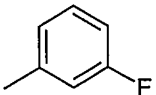


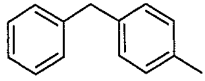
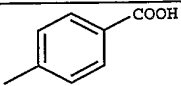


194			H	H
195			H	H
196			H	H
197			H	H
198			H	H
199			CH ₃	H
200			CH ₃	H
201			CH ₃	CH ₃

Tableau VI

Ex	R1	R2	R3	R4	F°C	Aspect	Rdt	Méth.
202					184	Poudre blanche	56	A
203			H	H	232	Poudre blanche	89	A
204					98	Poudre blanche	95	E
205					RMN	Solide blanc	29	A
206					185	Poudre jaune	62	A
207			H	H	78	Cristaux blancs	58	A
208			H		RMN	Huile jaune pâle	67	A
209					RMN	Huile jaune pâle	52	A
210					188	Coton blanc	66	A
211					233	Poudre blanche	40	A
212			H		154	Poudre blanc cassé	52	A
213					130	Poudre blanche	58	A
214			H	H	186	Poudre jaune pâle	49	A
215			H	H	160	Solide beige	71	A
216					167	Poudre blanche	73	A

217			H		50	Cristaux verts	95	A
218			H	H	153	Poudre blanche	82	A
219			H		202	Cristaux blancs	76	A
220			H		140	Poudre blanche	21	A
221					129	Poudre blanche	79	A
222			H		118	Poudre blanche	57	A
223			H		147	Cristaux jaune clair	17	A
224			H	H	157	Cristaux blancs	56	E
225			H	H	185	Cristaux jaune clair	80	E
226			H	H	142	Cristaux orange pâle	75	E
227			H	H	172	Cristaux blancs	72	E
228			H	H	130	Cristaux beige clair	76	E
229			H	H	88	Cristaux orange clair	35	(*)
230			H	H	146	Paillettes orange	41	E
231			H	H	160	Cristaux crème	65	E
232			H	H	205	Cristaux beiges	71	E

233			H	H	132	Cristaux rose pâle	63	E
234			H	H	132	Cristaux blancs	69	(**)
235			H	H	RMN	Gomme	100	(***)
236			H	H	174	Poudre blanche	60	E
237			H	H	135	Cristaux rouge clair	89	E
238			H		143	Cristaux blancs	64	A
239			H		155	Cristaux orange pâle	25	E
240			H		60	Mousse crème	79	E
241			H		150	Cristaux blancs	27	E
242			H		220	Poudre beige	27	A
243			H		102	Solide beige	22	E
244			H		112	Solide jaune	60	E
245			H		77	Solide jaune	80	E
246			H		230	Solide blanc	40	E
247					131	Solide jaune	15	E

248					120	Solide rose	45	E
249					245	Solide blanc	7	E

(*) Exemple 229 : Ce composé est obtenu par action du 3-aminopropanol (1,1 équivalent) et du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (1,1 équivalent) sur l'acide
 5 obtenu selon la préparation XXVI, dans un mélange dichlorométhane/méthanol, pendant 1 heure à 45 °C.

(**) Exemple 234 : Ce composé est obtenu par hydrolyse du composé de l'exemple 235, au moyen d'acide paratoluènesulfonique (0,05 équivalent) dans le méthanol à 45 °C pendant 2 heures.

10 (***) Exemple 235 : ce composé est obtenu selon un procédé analogue à celui de l'exemple 229, à partir de la 2-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]éthanamine.

RMN :

15 Exemple 205 :

RMN ¹H: (DMSO d₆, 300 MHz) : 1,33 (s, 6H) ; 4,01 (s, 2H) ; 4,42 (2d, 2H) ; 5,15 (m, 2H) ; 5,87 (m, 1H) ; 7,30 (m, 9H).

Exemple 208 :

20 RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) : 0,97 (t, 3H) ; 1,40 (m, 5H) ; 1,71 (m, 2H) ; 3,89 (t, 2H) ; 4,02 (s, 2H) ; 4,40 (q, 1H) ; 7,25 (m, 9H).

Exemple 209 :

25 RMN ¹H: (DMSO d₆, 250 MHz) : 0,9 (t, 3H) ; 1,3 (m, 8H) ; 1,61 (m, 2H) ; 3,79 (t, 2H) ; 4,01 (s, 2H) ; 7,28 (m, 9H).

Exemple 235 :

RMN ^1H : (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,68 (m, 6H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,81 (m, 2H) ; 4,08 (m, 4H) ; 4,18 (m, 1H) ; 4,37 (s, 2H) ; 4,69 (m, 1H) ; 7,26 (m, 7H) ; 7,44 (d, 2H).

Les composés de formule (I) selon l'invention ont été soumis à des tests pharmacologiques afin d'évaluer leur potentiel à diminuer le taux de glycémie dans le sang.

Protocole expérimental

Les études *in vivo* ont été réalisées chez des souris C57BL/KsJ-db/db mâles en provenance du CERJ (Route des Chênes Secs- BP 5 - 53940 Le Genest St Isle – France).

Les animaux sont hébergés dans des cages munies d'un couvercle filtrant et ont libre accès à une nourriture standard irradiée ainsi qu'à de l'eau de boisson filtrée. Tout le matériel utilisé (cages, biberons, pipettes et copeaux) est stérilisé par autoclavage, irradiation ou trempage dans un désinfectant. La température de la pièce est maintenue à 23 ± 2 °C. Le cycle de lumière et d'obscurité est de 12 h.

Pendant la période d'acclimatation, chaque animal est marqué à l'aide d'une puce électronique, dont l'implantation est effectuée sous anesthésie par inhalation d'un mélange CO_2/O_2 .

Des groupes de 8 à 10 souris sont constitués et les traitements débutent alors que les animaux sont âgés de 9 à 11 semaines. Les produits sont mis en suspension dans de la gomme arabique à 3% et administrés aux animaux à l'aide d'une canule de gavage, pendant 10 jours à raison de deux administrations par jour, ainsi que le matin du onzième jour. Les produits sont testés à des doses inférieures à 200 mg/kg, généralement 10 mg/kg. Les animaux du groupe contrôle reçoivent le véhicule d'administration uniquement.

Un prélèvement sanguin est effectué avant traitement, puis quatre heures après la dernière administration du produit. Les animaux sont anesthésiés par inhalation d'un mélange CO_2/O_2 , le sang est prélevé au niveau du sinus rétro-orbitaire, recueilli dans un tube sec et maintenu au froid. Le sérum est séparé par centrifugation à 2800 g (15 minutes, 4°C) dans l'heure suivant le prélèvement. Les échantillons sont conservés à -20°C jusqu'à l'analyse.

Les taux sériques de glucose et de triglycérides sont déterminés sur analyseur Konélab 30, à l'aide de kits Konélab. Les animaux dont la glycémie avant traitement était inférieure à 3 g/l sont systématiquement exclus de l'étude.

Pour chaque groupe, les taux moyens de glucose et de triglycérides après traitement sont calculés et les résultats sont exprimés en pourcentage de variation de ces moyennes par rapport au groupe contrôle, après vérification de l'homogénéité des moyennes avant traitement.

Les expérimentations effectuées sur les composés décrits dans l'invention montrent de façon générale des baisses très sensibles de la glycémie et de la triglycéridémie, avec des valeurs allant jusqu'à -63% pour la glycémie et -60% pour les triglycérides. On a observé également que le traitement avec les composés selon l'invention s'accompagnait d'une modification favorable des paramètres lipidiques.

A titre d'exemple, en effectuant les essais pharmacologiques conformément aux descriptions précédentes, on a observé les résultats consignés dans le tableau A (Gly indique la diminution du taux de glycémie et TG indique la diminution du taux de triglycérides exprimées en pourcentage) :

Tableau A

Exemple	Gly	TG
20	-47	-47
30	-54	-53
62	-38	-46
98	-60	-36
139	-36	-32
162	-36	-25
185	-57	-39
190	-58	-53
195	-53	-46
200	-63	-58
219	-52	-20

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés en tant que principe actif d'un médicament destiné au traitement du diabète chez les mammifères et, plus particulièrement, chez l'homme. Ils peuvent être utilisés pour lutter contre les

hypertriglycéridémies et les maladies provoquées par un excès de triglycérides dans le sang, telles que par exemple l'athérosclérose.

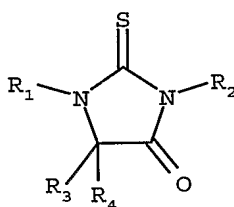
D'une façon plus générale, ils peuvent être utiles pour la prévention ou le traitement des maladies associées à une hyperglycémie ou une hypertriglycéridémie
5 telles que par exemple le diabète de type II, l'hypertension, les dyslipidémies, les maladies cardiovasculaires, et l'obésité ; ils sont également utiles pour le traitement des maladies dues à des complications microvasculaires ou macrovasculaires chez le diabétique, notamment au niveau du système rénal ou du système nerveux central, lesdites complications étant généralement associées au syndrome métabolique X. Les
10 composés selon l'invention sont également utiles pour traiter l'ischémie cérébrale ou l'accident vasculaire cérébral.

Des compositions pharmaceutiques incorporant les composés selon l'invention peuvent être formulées notamment par association de ces composés avec des excipients non toxiques habituels selon des procédés bien connus de l'homme du
15 métier, de préférence de façon à obtenir des médicaments administrables par voie orale, par exemple des gélules ou des comprimés. De façon pratique, en cas d'administration du composé par voie orale, la posologie quotidienne chez l'homme sera de préférence comprise entre 5 et 500 mg. Bien que les formulations sous forme de gélules ou de comprimés soient préférées pour des raisons de confort du patient,
20 les composés selon l'invention peuvent également être prescrits sous d'autres formes galéniques, par exemple si le patient n'accepte pas ou n'est pas en état d'accepter les formulations orales solides ou si le traitement nécessite une biodisponibilité très rapide du principe actif. On pourra ainsi présenter le médicament sous forme de sirop
25 buvable, ou sous forme injectable, de préférence sous-cutanée ou intramusculaire.

REVENDICATIONS

1) Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

5 a) les composés de formule

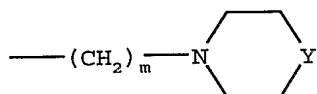


(I)

dans laquelle

• R₁ ou R₂ représentent chacun indépendamment

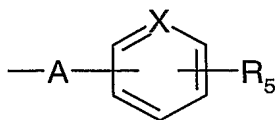
- un groupe alkyle en C₁-C₅ linéaire, ramifié ou cyclique,
- 10 - un groupe alcényle en C₃-C₄,
- un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃ ou l'un de ses groupes précurseurs,
- un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
- un groupe CH₂-COOCH₃,
- un groupe N,N-dialkylaminoalkyl,
- 15 - un groupe



dans lequel m représente 2 ou 3, et

Y représente O ou N-CH₃,

- un groupe dibenzofuranyle,
- un groupe (CH₂)_p-Ar, dans lequel
- 20 p représente 0 ou 1, et
- Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, SCH₃, acide carboxylique libre ou esterifié, trifluorométhyl,
- 25 trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou



dans lequel

A représente O, S, CH₂, OCH₂ ou CH₂O,

X représente CH ou N et,

- 5 R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₃, un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide, ou un groupe carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄) carbonyle ;

- 10 • R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle, ou un groupe benzyle;

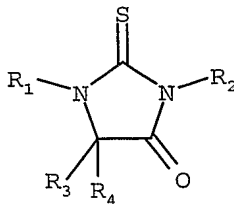
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

- 15 avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, le groupe dibenzofuranyle étant ici considéré comme comprenant 2 noyaux aromatiques, et

b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

- 20 2) Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

a) les composés de formule :

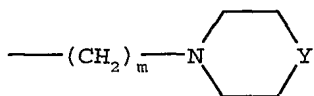


(I)

dans laquelle

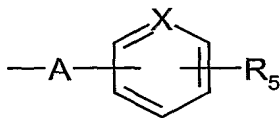
- 25 • R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre représentent
- un groupe alkyle en C₁-C₅,

- un groupe alcényle en C₃-C₄,
- un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃,
- un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
- un groupe CH₂-COOCH₃,
- 5 - un groupe N,N-dialkylaminoalkyle,
- un groupe



dans lequel m représente 2 ou 3, et
Y représente O ou N-CH₃,

- un groupe dibenzofuranyle,
- 10 - un groupe (CH₂)_p-Ar, dans lequel
- p représente 0 ou 1, et
- Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃,
- 15 méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe



dans lequel

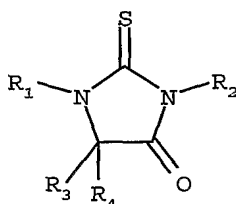
- A représente O ou S,
- 20 - X représente C ou N et,
- R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un
- 25 groupe benzyle,
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa
30 structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, ou représente le groupe dibenzofuranyle ;

b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

3) Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

a) les composés de formule :



(I)

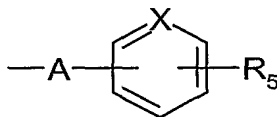
dans laquelle :

• R₁ représente

- un groupe alcényle en C₃-C₄,
- un groupe dibenzofuranyle,
- un groupe (CH₂)_n-Ar dans lequel

n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisis parmi : les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, alcoxyalkyle en C₃-C₄, ou le groupe



dans lequel

A représente O ou S,

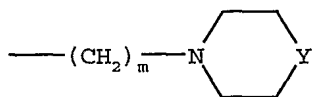
X représente C ou N et,

R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,

• R₂ représente

- un groupe alkyle en C₁-C₅,
- un groupe alcényle en C₃-C₄,
- un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃,
- un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,

- un groupe $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$,
- un groupe $\text{N,N-di(C}_1\text{-C}_3\text{)alkylamino(C}_1\text{-C}_3\text{)alkyl}$,
- un groupe



dans lequel m représente 2 ou 3, et

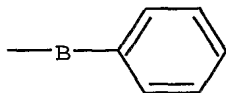
5

Y représente O ou N-CH_3 ,

- un groupe $(\text{CH}_2)_p\text{-Ar}$, dans lequel
p représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en $\text{C}_1\text{-C}_4$, hydroxy, nitro, alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_3$, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe

10



dans lequel

15

B représente O ou S ;

- R_3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, un groupe alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_4$, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,

- R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$,

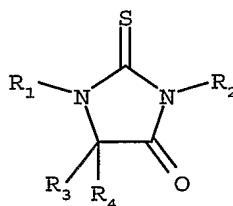
20

avec la condition que l'un au moins des substituants R_1 et R_2 comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle ou que R_1 représente le groupe dibenzofuranyle.

b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

25

4) Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés de formule (I) :



(I)

5 dans laquelle :

• R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre, représentent

- un groupe alkyle en C₁-C₅,

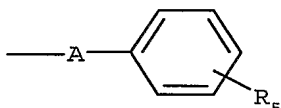
- un groupe alcényle en C₃-C₄,

- un groupe -(CH₂)_n-Ar dans lequel

10 n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄)carbonyle, ou

15



dans lequel

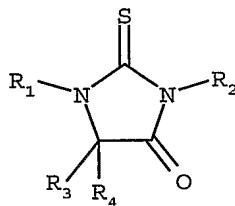
A représente CH₂O ou OCH₂, et,

20 R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄)carbonyle,

• R₃ et R₄ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

25 avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques.

5) Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés de formule (I) :



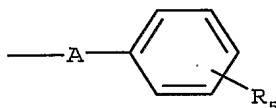
(I)

dans laquelle :

5 • R₁ représente

- un groupe alcényle en C₃-C₄,
- un groupe -(CH₂)_n-Ar dans lequel
n représente 0 ou 1, et

10 Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄)carbonyle, ou



dans lequel

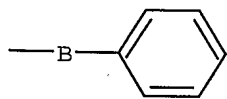
15 A représente CH₂O ou OCH₂ , et,

R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄)carbonyle,

• R₂ représente

- 20
- un groupe alkyle en C₁-C₅,
 - un groupe alcényle en C₃-C₄ ,
 - un groupe -Ar, dans lequel

25 Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, carboxyle ou alcoxy(C₁-C₄)carbonyle, ou



dans lequel

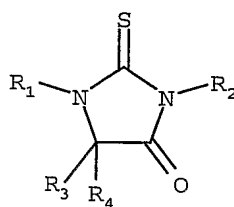
B représente CH_2O , ou OCH_2 ;

- R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$,

avec la condition que l'un au moins des substituants R_1 et R_2 comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques.

6) Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

a) les composés de formule (I) :



(I)

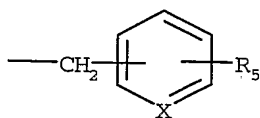
dans laquelle :

- R_1 et R_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent

- un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_5$,
- un groupe alcényle en $\text{C}_3\text{-C}_4$,
- un groupe hydroxyalkyle en $\text{C}_2\text{-C}_3$, ou l'un de ses précurseurs ;
- un groupe alcoxyalkyle en $\text{C}_3\text{-C}_5$,
- un groupe $(\text{CH}_2)_p\text{-Ar}$, dans lequel

p représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_3$, carboxyl, alcoxy($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonyl, méthylthio, méthylènedioxy ou



dans lequel

X représente CH ou N,

R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy,

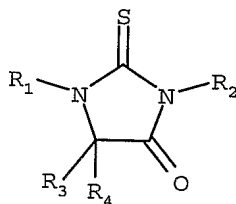
- 5 • R₃ et R₄ représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle ;

- b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique
10 lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

7) Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

a) les composés de formule I :

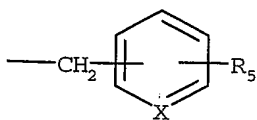


(I)

dans laquelle :

- 15 • R₁ représente
- un groupe alcényle en C₃-C₄,
- un groupe (CH₂)_n-Ar dans lequel
n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle, non substitué ou substitué par un
20 ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C₁-C₃, nitro, ou le groupe



dans lequel

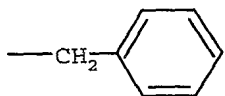
X représente CH ou N,

R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en C_1-C_3 , ou un groupe hydroxy,

• R_2 représente

- un groupe alkyle en C_1-C_5 ,
 - 5 - un groupe alcényle en C_3-C_4 ,
 - un groupe hydroxyalkyle en C_2-C_3 , ou l'un de ses précurseurs,
 - un groupe alcoxyalkyle en C_3-C_5 ,
 - un groupe $(CH_2)_p$ -Ar, dans lequel
- p représente 0 ou 1, et

- 10 Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en C_1-C_3 , carboxyl, alcoxy(C_1-C_4)carbonyl, méthylthio, méthylènedioxy ou



- 15 • R_3 et R_4 représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
avec la condition que l'un au moins des substituants R_1 et R_2 comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle.

- b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique
20 lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

- 8) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un des radicaux R_1 ou R_2 représente le groupe phénoxyphényle, phénylthiophényle, (phénylméthoxy)phényle ou (phénylméthyl)phényle, les radicaux R_3 et R_4 et l'autre radical R_1 ou R_2 sont tels que définis dans l'une des revendications 1 ou 2.

- 25 9) Composé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que l'un des radicaux R_1 ou R_2 représente le groupe phénoxyphényle, phénylthiophényle, les radicaux R_3 et R_4 et l'autre radical R_1 ou R_2 sont tels que définis dans l'une des revendications 2 ou 3.

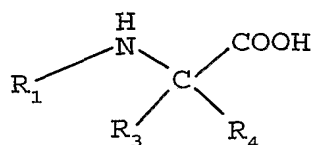
10) Composé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisé en ce que l'un des radicaux R_1 ou R_2 représente le groupe phénoxyphényle, phénylthiophényle, (phénylméthoxy)phényle ou (phénylméthyl)phényle, les radicaux R_3 et R_4 et l'autre radical R_1 ou R_2 sont tels que définis dans l'une des revendications 4 ou 5.

5 11) Composé selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, caractérisé en ce que l'un des radicaux R_1 ou R_2 représente le groupe phénoxyphényle, phénylthiophényle, (phénylméthoxy)phényle ou (phénylméthyl)phényle, les radicaux R_3 et R_4 et l'autre radical R_1 ou R_2 sont tels que définis dans l'une des revendications 6 ou 7.

12) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R_3 représente un groupe méthyle et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

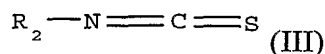
13) Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

a) faire réagir un acide de formule

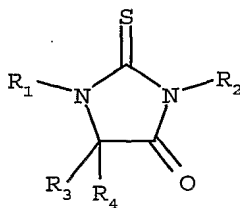


(II)

dans laquelle R_1 et R_4 sont tels que définis précédemment dans la revendication 1 et R_3 représente H, alkyle en C_1 - C_4 , phényle ou benzyle, avec un isothiocyanate de formule (III),



dans laquelle R_2 représente un groupe tel que défini précédemment dans la revendication 1, dans un solvant, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant, en présence d'une base et pendant 1 à 20 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



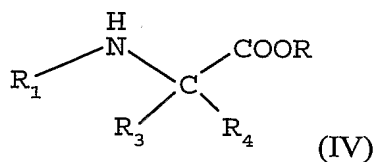
(I)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent la même signification que dans les produits de départ

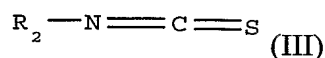
- b) si nécessaire, lorsque le composé de formule (I) obtenu ci-dessus comporte une fonction salifiable basique, telle que par exemple une amine, faire réagir ledit composé avec un acide minéral ou organique, dans un solvant anhydre, pour obtenir le sel du composé de formule (I).

14) Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il consiste à :

- a) faire réagir un ester de formule (IV)

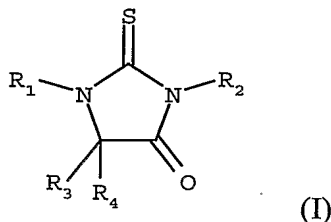


dans laquelle R_1 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1, R_3 représente H, alkyle en C_1 - C_4 , phényle ou benzyle et R représente un groupe alkyle en C_1 - C_4 , préférentiellement un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle, avec un isothiocyanate de formule (III),



la réaction étant conduite dans un solvant, en présence d'un acide faible, à une température comprise entre 80 °C et la température d'ébullition du solvant, pendant

0,5 à 5 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent la même signification que dans les composés de départ ;

b) si nécessaire, dans le cas où le composé de formule (I) comprend une fonction salifiable basique, faire réagir ledit composé avec un acide pour obtenir le sel correspondant.

- 5 15) Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient, en association avec au moins un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.
- 16) Composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 en tant que substance pharmacologiquement active.
- 10 17) Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète et des maladies dues à une hyperglycémie.
- 15 18) Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des hypertriglycéridémies et des dyslipidémies.
- 20 19) Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité.
- 20) Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des accidents vasculaires cérébraux.